

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1976

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Madame Véronique CHEVILLARD
née CARNOT

le 29 Décembre 1952 à RENNES (Ille et Vilaine)

présentée et soutenue publiquement le 29 décembre 1976

**LES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES DÉCELÉES EN DEHORS
DU MYELOME ET DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM**

A propos de 130 observations

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD

Directeur : Monsieur le Professeur HUREZ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545934_0002

UNIVERSITÉ D'ANGERS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1976

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Madame Véronique CHEVILLARD

née GARNOT

le 29 Décembre 1952 à RENNES (Ille et Vilaine)

présentée et soutenue publiquement le 29 décembre 1976

**LES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES DÉCELÉES EN DEHORS
DU MYELOME ET DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM**

A propos de 130 observations

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD

Directeur : Monsieur le Professeur HUREZ

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGLAIS

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue

par

Monsieur Vincent CHEVALER

né le

à Paris le 15 mai 1876



Présentée et soutenue publiquement le 22 décembre 1876

LES IMMUNITÉS MORBIDES DÉTERMINÉES EN GÉNÉRAL
DU SYSTÈME ET DE LA NATURE DE LA MALADIE DE VARIOLATION
A propos de 150 observations

Présenté par M. Vincent Chevalier
Médecin à l'Hôtel-Dieu de Paris

Université d'AngersFACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANGERS

Le Doyen

Section MEDECINE
Rue Haute-de-Reculée
49045 ANGERS CEDEX

DOYEN	M. EMILE
ASSESEUR	M. REBEL
DOYEN HONORAIRE	M. ROUCHY
PROFESSEURS HONORAIRES	M. HERMANN
	M. HY
	M. MENARD
	M. ROUSSEAU

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BONNIOT	Hygiène et Médecine sociale
CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
FRESSINAUD-MASDEFEIX	Clinique Médicale B
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUNTZ	Clinique Chirurgicale A
JOUBAUD	Clinique Médicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PILLET	Anatomie
REBEL	Histologie-Embryologie-Cytologie
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Gynécologique et Obstétricale
ROGNON	Urologie
SIMARD	Anatomie pathologique
TADEI	Cardiologie

PROFESSEUR TITULAIRE A TITRE PERSONNEL

HOCQUET	Parasitologie
---------	---------------

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mme CAVELLAT	Anesthésiologie
MM. DESNOS	O.R.L.
FRESNEAU	Médecine interne
PERTUS	Urologie
PLANE	Chirurgie générale

AGREGES LIBRES (Chargés de cours)

MM. TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Médecine interne

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ACHARD	Thérapeutique et Réanimation médicale
ALBARET	Anatomie et organogénèse
ALLAIN	Pharmacologie
BECHETOILLE	Ophtalmologie
BIGORGNE	Médecine interne
BOASSON	Rhumatologie
BREGEON	Rhumatologie
CARBONNELLE	Bactériologie et Virologie
Mme CARON	Electroradiologie
MM. CAVELLAT	Anesthésiologie
CHANELET	Physiologie
CHAUVET	Mathématiques-Statistiques-Informatique médicale
DUBIN	O.R.L.
EMILE	Neurologie
FRANCOIS	Anatomie pathologique
GIRAULT	Biochimie
GROSIEUX	Gynécologie-Obstétrique
GUY	Neuro-Chirurgie
HUREZ	Immunologie
JALLET	Biophysique
LARRA	Histologie-Embryologie-Cytologie
LARGET-PIET	Pédiatrie-Génétique
LE LIRZIN	Gynécologie-Obstétrique
MARCAIS	Biochimie
PIDHORZ	Orthopédie-Traumatologie
RIBERI	Médecine interne
Mme SCHNITZLER	Dermato-Vénéréologie
MM. TRUELLE	Neurologie
TUCHAIS	Pneumo-Phtisiologie
WARTEL	Psychiatrie d'Adultes

Par délibération en date du 28 janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon mari...

A mes parents,

A mes familles,

A mes amis.

MEMBRES DU JURY

MM. FRESSINAUD-MASDEFEIX, Président
HUREZ, Directeur
OURY
DUBIN

CHEFS DE STAGE

MM. OURY
GOYER
EMILE
FRESSINAUD-MASDEFEIX
JOUBAUD
RENIER
DELAITRE
TADEI
HUREZ, chef de stage interne

Ce travail a bénéficié de la collaboration de :

M. HUREZ,
Melle SASSY,
Mme POUPLARD,
M. GARDAIS,
des Laborantines du Laboratoire d'Immunologie du C.H.R. d'Angers,
des Généralistes du Département.

Sa réalisation matérielle a été rendue possible
grâce à l'aide de la Société SEBIA.

" De toutes les techniques qui ont transformé depuis trente ans la face de la terre, la médecine est celle qui n'a ni ombre ni rançon. Nous lui devons un don joyeux, inespéré, incalculable : l'espérance de vivre plus longtemps à l'âge de la liberté profonde, de l'expérience et de la sécurité."

Jean GUITTON

P L A N

Pages

Sommaire des tableaux	12
-----------------------------	----

GENERALITES

Définition - Terminologie - Historique	14
--	----

MATERIEL ET METHODES

A - <u>Matériel</u>	20
1. Sélection des malades	
2. Examens pratiqués	
B - <u>Méthodes</u>	22
1. Etude des sérums	
2. Etude des urines	

RESULTATS

A - <u>Analyse générale des observations</u>	26
1. Résultats globaux	
2. Résultats dissociés : le sexe	
l'âge	
B - <u>Données biologiques</u>	
1. Etude immunochimique	41
a) Répartition selon les classes de chaînes lourdes	
b) Répartition selon le type κ ou λ des chaînes légères	
c) Etude des Ig physiologiques restantes	
d) Etude des urines	
2. La vitesse de sédimentation des hématies	51
3. Etude des protides sériques	52
4. La moëlle osseuse	55
C - <u>Analyses des associations "Ig monoclonale et maladie"</u>	
1. Ig et troubles lymphoprolifératifs	57
2. Ig et cancers	61
3. Ig et troubles hépatiques chroniques	64

4. Ig et infections chroniques	66
5. Ig et maladies d'étiologie inconnue, ou suspectées auto-immunes	68
6. Ig et amylose	69
7. Ig et déficit immunitaire congénital	70
8. Ig et troubles divers	71
<u>D - Evolution</u>	
1. Méthodes	73
2. Résultats	
a) globaux	73
b) décès	74
c) modification du taux de l'Ig monoclonale	76
d) remarque	79
DISCUSSION	
<u>A - Considérations théoriques</u>	
1. L'augmentation de la fréquence des Ig monoclonales idiopathiques	81
2. Relation de cause à effet entre Ig monoclonale e et maladie	81
3. Une sécrétion d'Ig monoclonale sans infiltration plasmocytaire médullaire	82
4. La prédisposition du terrain	83
5. Les habitudes de vie en Anjou comme facteurs favorisants	84
6. La prédisposition génétique	84
<u>B - Conseils pratiques</u>	85
CONCLUSION GENERALE	88
BIBLIOGRAPHIE	90

TABLEAUX DIVERS

	<u>Pages</u>
1. Les différents synonymes proposés dans la littérature pour désigner les Ig monoclonales en dehors du myélome et de la maladie de Waldenström	16
2. Les 130 observations de notre étude	25
3. Répartition des Ig monoclonales idiopathiques par années et par classes	34
4. Fréquence des Ig monoclonales idiopathiques dans 7 séries de la littérature	35
5. Classification des malades suivant le sexe et l'Ig monoclonale	36
6. La répartition des Ig monoclonales selon le sexe dans 3 séries de la littérature	37
7. Moyenne des âges selon le sexe et l'Ig monoclonale	38
8. Répartition des Ig monoclonales par classes et par tranches d'âge	39
9. Distribution des Ig monoclonales par tranches d'âge dans 3 séries de la littérature	39
10. Répartition des Ig monoclonales selon la classe de leurs chaînes lourdes	42
11. Les Ig monoclonales dans la littérature classées suivant les chaînes lourdes	42
12. Comparaison de la distribution des IgG, IgA monoclonales et des doubles pics dans l'étude de Danon et la nôtre	43
13. Les types des chaînes légères pour chaque classe de chaînes lourdes dans nos 111 observations	44
14. Répartition des types de chaînes légères dans 3 séries d'Ig monoclonales idiopathiques de la littérature	45
15. Appréciation des IgM et des IgA physiologiques en cas d'IgG monoclonale	46
16. Appréciation des IgA et des IgG physiologiques en cas d'IgM monoclonale	46

17. Appréciation des IgG et des IgM physiologiques en cas d'IgA monoclonale	46
18. Appréciation des IgM et des IgA physiologiques en cas d'IgG monoclonale dans 3 séries d'observations	47
19. Appréciation des IgG et des IgM physiologiques en cas d'IgA monoclonale dans 3 séries d'observations	48
20. Protéinurie des 90 malades porteurs d'une Ig monoclonale	50
21. Répartition des malades suivant la VS et l'Ig monoclonale	51
22. Comparaison du nombre de VS inférieures à 40 mm à la 1ère heure dans 3 séries d'Ig monoclonales	52
23. Répartition des malades suivant la protidémie et l'Ig monoclonale	53
24. Répartition des malades suivant l'albuminémie et l'Ig monoclonale	53
25. Comparaison des protidémies dans 3 séries de la littérature...	54
26. Répartition des malades suivant le taux de plasmocytose médullaire et l'Ig monoclonale	56
27. Comparaison des taux de la plasmocytose médullaire de 4 séries d'Ig monoclonale	56
28. Les 130 malades classés selon l'Ig monoclonale et le diagnostic "associé"	58
29. Fréquence de l'association Ig monoclonale et LLC au lymphosarcome dans 4 études	60
30. Fréquence des Ig monoclonales idiopathiques	60
31. Fréquence de l'association Ig monoclonale et cancer dans 4 séries de la littérature	62
32. Comparaison de la localisation des tumeurs dans 3 séries d'Ig monoclonales idiopathiques	63
33. Fréquence de l'association Ig monoclonale et troubles hépatiques dans 3 séries d'étude	65
34. Etude des IgA et des IgM physiologiques chez les 10 malades présentant une IgG monoclonale et des troubles hépatiques	66
35. Rapport bio-clinique des IgG ou IgM monoclonales avec diminution simultanée des Ig physiologiques	68
36. Les malades décédés classés selon leur maladie et leur Ig monoclonale	75

G É N É R A L I T É S

DEFINITION

Les Immunoglobulines (Ig) monoclonales peuvent être considérées comme une population homogène et sélectionnée, normale (85).

Les Ig monoclonales se différencient des Ig physiologiques très hétérogènes par leur homogénéité moléculaire. Ce caractère est mis en évidence par le pic électrophorétique et l'arc incurvé anormal immuno-électrophorétique, témoins de l'identité de charge électrique des molécules constitutives.

L'immuno-électrophorèse permet de typer la globuline. Toutes les molécules ont même isotype (mêmes chaînes lourdes et mêmes chaînes légères), mêmes marqueurs allotypiques et même spécificité idiotypique.

Il a été démontré par l'étude de la spécificité antigénique individuelle que toute Ig monoclonale était très semblable, voire identique, à une population moléculaire très restreinte d'Ig normale (41).

La démonstration de l'activité anticorps de certaines Ig monoclonales a été faite dans quelques cas. Ainsi,

- l'activité anti-érythrocytaire de l'IgM monoclonale de la maladie des agglutinines froides
- l'activité antilipoprotéine de l'IgG monoclonale au cours d'une glomérulopathie chronique et d'une hyperlipidémie autoimmune (7 - 94)
- l'activité antistreptolysines d'un malade ayant fait un rhumatisme articulaire aigu au cours de l'enfance (89a).

TERMINOLOGIE

Notre étude portera sur les Ig monoclonales décelées en dehors du myélome et de la maladie de Waldenström.

D'emblée un problème de terminologie se pose. En effet, une pléthore de termes synonymes a été proposée (Tableau 1). Beaucoup ne peuvent être acceptés.

Tableau N° 1

Synonymes	Auteurs - Années - Références
Atypical dysproteinemias	CREYSSEL et al - 1959 - (20-21)
Monoclonal gammopathy of unknown etiology	OSSERMAN - TAKATSUKI - 1963 (67)
Benign, essential monoclonal non macromolecular hyperglobulinemia	WALDENSTRÖM - 1963 (102)
Discrete gammaglobulin (M-) components	HÄLLEN - 1966 (38)
Lanthanic dysimmunoglobulinemia	ZAWADZKI - EDWARDS - 1967 (105)
Non myelomatous plasmocytosis with dysproteinemia	AZAR - 1968 (5)
Secondary and primary benign monoclonal immunoglobulin disorders	MICHAUX - HEREMANS - 1969 (63)
Asymptomatic paraimmunoglobulinemia	ENGLE - WALLIS - 1969 (30)
Asymptomatic paraproteinemia	MEIJERS et al. - 1972 (62)
Nonmyelomatous monoclonal immunoglobulinemia	ZAWADSKI - EDWARDS - 1972 (107)
Accompanying paraproteinemia	SIEBNER - 1972 (91)
Asymptomatic or occult plasma cell dyscrasias	ISOBE - OSSERMAN - 1972 (46)
Idiopathic (Asymptomatic) monoclonal gammopathies	RITZMANN - 1975 (80)

Les différents synonymes proposés dans la
littérature pour désigner les Ig
monoclonales en dehors du myélome
et de la maladie de Waldenström.

Ainsi le terme de "paraprotéine" proposé par Apitz laisse supposer qu'il s'agit de globulines de structure anormale. Or on vient de le voir, ce n'est pas le cas.

De même, les expressions : "dysglobulinémie" (61), "dysprotéïnémie" (20), "dysimmunoglobulinémie" (105), "gammopathie" (67)... semblent maintenant démodées, fausses.

Le terme "M-component" couramment utilisé par les auteurs anglo-saxons (M pouvant aussi bien désigner myélome, macroglobulinémie, malin et monoclonal) est trop imprécis.

De nombreux adjectifs tels "benign" (63), "lanthanic" (105), "essential" (102), "secondary and primary" (63), "atypical" (21), "asymptomatic" (30) ont été ajoutés à "Ig monoclonal" pour en préciser le sens. Aucun ne répond parfaitement à la définition demandée.

En effet, une Ig monoclonale peut être décelée au cours de proliférations malignes, de maladies hépatiques, d'infections chroniques, de troubles de toute sorte et même chez des personnes bien portantes. Ainsi, si parfois la physiopathologie de la maladie "associée" peut l'expliquer, l'Ig monoclonale est souvent totalement isolée et sa découverte coïncidence fortuite : c'est pourquoi nous l'appellerons "Ig MONOCLONALE IDIOPATHIQUE" au cours de notre étude, tout en reconnaissant les limites de cette appellation selon les réserves mentionnées plus haut.

N.B.- Si parfois pour alléger le texte nous avons omis cet adjectif, il convient de toujours le sous-entendre.

HISTORIQUE

De nombreux auteurs se sont intéressés à ce sujet. Waldenström fut le premier à le constater en 1952(102a). Un grand nombre d'études suivit et on peut citer parmi d'autres : Osserman 1963 (67), Axelsson 1966 (36), Hallen 1966 (38), Kyle 1966 (51), Michaux 1967 (63), Hobbs 1967 (39), Clauvel 1968 (17), Streiff 1971 (97), Seligmann 1971 (90), Zawadzki 1972 (107), Audebert 1974 (2), Fine 1975 (35) et Youinou 1976 (104).

Pour notre part, deux faits ont motivé cette étude :

- la fréquence apparemment élevée de pics découverts à l'électrophorèse dans le laboratoire d'Immunologie du CHR d'Angers depuis 1969. Nous reviendrons plus loin sur cette impression première;
- l'espoir de parvenir à des conclusions originales, compte tenu du nombre important de malades observés (130), ou du moins à l'énoncé de quelques conseils pratiques pour les cliniciens.

°
° °

MATÉRIEL ET MÉTHODES

A - M A T E R I E L

1°- Sélection des malades

Parmi les sujets chez lesquels un pic en électrophorèse sur acétate de cellulose, ou un arc incurvé à l'immunoélectrophorèse sérique simultanée avaient été découverts dans le laboratoire d'Immunohématologie de Monsieur le Professeur HUREZ depuis 1969, suite à une recherche méthodique, nous avons procédé à une classification.

Dans certains cas, les malades avaient une histoire simple que les cliniciens nous avaient présentée sur les feuilles de renseignements distribuées à cet usage. Malheureusement, la plupart des feuilles ne nous parvenait pas et cette absence de relation bioclinique fut regrettable car souvent source de diagnostic tardif.

Ainsi, notre travail consista en l'étude attentive de tous les dossiers suspects dans les services cliniques de l'Hôpital d'Angers.

Déjà une première sélection pouvait être faite :

- Tout malade dont le diagnostic de myélome ou de maladie de Waldenström avait été porté avec un degré suffisant de certitude, était éliminé.
- Tout malade suspect
 - . soit de myélome par des signes radiologiques d'ostéolyse ou de fractures spontanées ou par une plasmocytose médullaire importante (supérieure à 20 %)
 - . soit de maladie de Waldenström par une lymphocytose médullaire majeure sans invasion sanguine ou par des signes cliniques trop évocateurs - asthénie, adénopathies superficielles, hémorragies, troubles neurologiques liés à l'hyperviscosité sanguine etc. - était écarté.

La plupart des dossiers retenus répondait donc aux critères suivants, classiquement considérés comme plaidant en faveur d'une Ig monoclonale idiopathique mais dépourvus de tout caractère absolu (2, 4, 5, 8, 18, 21, 24, 29, 34, 38, 43, 45, 59, 63, 67, 72, 80, 89b, 99, 102a, 103a, 105) :

- pic électrophorétique de moyenne ou petite importance pondérale
- plasmocytose médullaire basse (inférieure à 20 %, souvent 10 %)
- absence de protéine de Bence-Jones dans les urines au sens classique du terme (test de thermosolubilité)
- stabilité de l'Ig monoclonale et taux des Ig physiologiques restantes le plus souvent normal ou augmenté
- protidémie inférieure à 80 g/l.

D'autre part, une approche dynamique fut opérée par la connaissance précise de l'évolution des malades, apportée soit directement par les dossiers de l'Hôpital, soit par nos relations avec leurs médecins traitants. Il faut ici souligner l'aide apportée à cette étude par les Généralistes de tout le Département. Ils nous ont permis d'obtenir non seulement des nouvelles cliniques, mais aussi de nouveaux prélèvements sanguins et urinaires pour une étude comparative immuno-électrophorétique. Nous leur en sommes reconnaissants.

2°- Examens pratiqués

Un bilan systématique de chaque malade fut dressé (outre, bien entendu, les examens immunologiques spécialisés détaillés dans le paragraphe suivant :

- bilan clinique complet et évolution,
- bilan paraclinique comprenant
 - . des examens hématologiques - hémogramme, médullogramme (l'aide du Docteur GARDAIS nous fut de première importance), parfois biopsie médullaire -.
 - . une étude de la vitesse de sédimentation des hématies.
 - . des examens radiologiques - clichés pulmonaires, osseux ; parfois clichés plus spécialisés en rapport avec la maladie causale, clichés du tube digestif, de l'appareil urinaire -.

- . des bilans hépatiques, rénaux...
- . enfin, des examens particuliers comme biopsies hépatique, rénale, cutanée, musculaire... ou scintigraphies hépatique, pancréatique, pulmonaire, osseuse, etc.

Quelques malades décédés à l'hôpital ont eu une vérification anatomique.

B - M E T H O D E S

1°- Etude des sérums

La protidémie est mesurée par la technique classique du Biuret.

L'électrophorèse du sérum est réalisée sur bande d'acétate de cellulose (Cellogel^{*})¹ en tampon Véronal, à pH = 8,6. Les bandes sont colorées par le Rouge Ponceau et interprétées visuellement. En effet, elles ne sont pas enregistrées sur densitomètre car elles "doublent" les électrophorèses demandées par ailleurs au Laboratoire de Biochimie qui a déjà remarqué bien souvent et signalé aux cliniciens un éventuel pic sérique.

L'analyse immunoélectrophorétique du sérum est effectuée selon la microtechnique de Scheidegger (84) en tampon Véronal, pH = 8,6. Après étude initiale avec un antisérum polyvalent antisérum humain total, on se retrouve devant l'obligation d'employer toute une batterie d'antisérums spécifiques dont la qualité et la spécificité sont absolument fondamentales. Il nous a semblé que les solutions d'Ig immunes² et non pas des antisérums d'animaux bruts étaient nettement plus satisfaisantes, donnant beaucoup moins de coloration de fond et permettant donc de mieux observer de fins arcs anormaux.

Pour le typage des IgM monoclonales, il a été souvent indispensable de traiter les sérums par des agents réducteurs tels que le mercapto-éthanol

1. Laboratoire SEBIA

2. La plus grande partie des antisérums utilisés dans ce travail provient des Laboratoires SEBIA.

ou même d'isoler les molécules protéiques les plus lourdes du sérum par gel-filtration sur Sêphadex G200 suivi d'une nouvelle étude immuno-électrophorétique de la fraction concentrée.

Pour mieux apprécier l'évolution des protéines monoclonales au cours des contrôles successifs, il nous est souvent arrivé de faire simultanément des immunoélectrophorèses du dernier sérum et des sérums antérieurs précieusement conservés congelés.

Le dosage des Ig sériques n'a pas été systématiquement réalisé. Dans les cas où cette étude a été faite, nous avons utilisé la méthode de Mancini (60) avec des plaques d'immunodiffusion radiale commerciale.

2°- Etude des urines

Il est fondamental mais très difficile de réussir à obtenir systématiquement les urines de 24 heures correspondantes aux pics découverts. Ceci explique le nombre inférieur d'études d'urines au nombre de malades.

La protéinurie est déterminée par la technique T.C.A.-Rouge Ponceau. Il s'agit dans l'immense majorité des cas de protéinurie très faible, une concentration importante s'impose. Elle est réalisée soit en boyaux cellulose de dialyse Visking* plongés dans le polyéthylène glycol, soit dans certains cas par le concentrateur Minicon*.

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des urines concentrées 500 fois, voire 1000 fois, sont réalisées selon les mêmes méthodes que le sérum.

Le test de thermosolubilité est systématiquement fait par chauffage jusqu'à 100 degrés des urines acidifiées.

R É S U L T A T S

Légende du tableau N° 2LES 130 OBSERVATIONS DE NOTRE ETUDE

<u>Sexe</u>	: M = masculin F = féminin
<u>Age</u>	: âge du malade au moment de la découverte de l'Immunoglobuline monoclonale.
<u>Ig monoclonale</u>	: Immunoglobuline monoclonale.
<u>Classe</u>	: Classe de la chaîne lourde de l'Ig monoclonale A, M, G.
<u>Type</u>	: Type de la chaîne légère de l'Ig monoclonale : K, λ - non précisé.
<u>Autres Ig</u>	: Ig physiologiques - Appréciation du taux des Ig autres que l'Ig monoclonale $\uparrow$ augmenté $\uparrow\uparrow$ très augmenté N normal $\downarrow$ diminué $\downarrow\downarrow$ très diminué ND non déterminé
<u>Urines</u>	: Etude des urines concentrées 500 fois, voir 1 000 fois. Recherche de traces d'Ig monoclonales, de chaînes légères libres du type de l'Ig monoclonale ou des deux. ND non déterminé + présence de traces d'Ig monoclonales ou/et de chaînes légères libres 0 absence de trace.
<u>VS</u>	: Etude de la vitesse de sédimentation des hématies - appréciée en mm à la 1ère heure.
<u>Protides</u>	: Protides sanguins totaux mesurés à l'électrophorèse, exprimé en g/l
<u>MO</u>	: Etude de la moëlle osseuse. Pl % taux des plasmocytes ly % taux des lymphocytes - taux non précisé ND non déterminé
<u>Recul</u>	: Durée de l'observation.
<u>+</u>	: Malade décédé
<u>A</u>	: Malade ayant eu une vérification anatomique.
<u>Diagnostics</u>	: LLC leucémie lymphoïde chronique PCR polyarthrite chronique rhumatoïde IRA insuffisance rénale aigüe.

Nom	Sexe	Age	Ig monocl classe type		Autres Ig G M A			Urines	VS	Protides	MO Pl % ly		Recul - décès	Diagnostic	
1 DUM...	F	68	G	K	-	N	N	+	52	77	-	75	1 an	+	LLC
2 CHA...	F	65	G	λ	-	N	N	ND	4	60	3	15	2,5 ans	+	LLC
3 DEB...	M	78	G	-	-	N	N	0	69	88	-	63	1 mois		LLC
4 SIM...	F	80	G	K	-	N	N	ND	25	74	-	43	15 mois		LLC
5 COL...	M	76	G	K	-	N	N	0	101	68	3	50	3 ans		LLC
6 LED...	M	67	G	K	-	N	N	+	4	68,5	1	7	20 mois		Leucémie aigue myéloblastique
7 BOT...	F	44	G	λ	-	N	N	0	3	56	ND	ND	17 mois	+	Thrombopénie idiopathique
8 BOU...	M	62	G	K	-	N	N	+	10	63	2	-	4 ans	+	Angiomatose familiale
9 REN...	M	73	G	K	-	N	N	ND	17	63	ND	ND	1,5 an	+A	Coagulopathie intravasculaire chronique
10 DEM...	M	72	M	K	N	-	N	+	15	52	-	50	1 mois	+	LLC
11 MEN...	M	85	M	K	N	-	N	+	75	73	6	79	1 an	+	LLC
12 LOU...	M	70	M	λ	N	-	N	ND	11	57,5	-	30	2 ans		LLC + Hodgkin
13 CHE...	F	72	M	K	N	-	N	ND	25	66,5	3	43	4 mois	+	LLC + Hodgkin
14 MAU...	M	68	M	K	N	-	N	+	57	72	-	75	3 ans		LLC
15 DEL...	F	75	M	K	N	-	N	+	98	64	2	76	1 an		LLC
16 BAU...	M	83	M	λ	N	-	N	+	28	-	2	16	1 an		Leucémie myéloïde chronique
17 TEN...	F	62	M	λ	N	-	N	+	17	52	3	-	17 mois	+	Hodgkin
18 THE...	M	71	G+A	K	-	N	N	+	118	76	3	22	3 mois	+	Leucémie aigue
19 DUS...	M	48	G+A	λ	-	N	N	+	85	64	-	-	55 mois	+	Hodgkin

26.

Nom	Sexe	Age	Ig monocl		Autres Ig			Urines	VS	Protides	MO		Recul-décès	Diagnostic
			Classe	type	G	M	A				Pl	% ly		
20 SAU...	M	69	G	-	-	↗	↗	0	19	65	-	26	1 an	Lymphosarcome
21 SAN...	M	72	M	K	↗	-	↗	0	153	58	1	13	4 mois +	Lymphosarcome
22 JEA...	M	84	M	K	N	-	N	+	95	61	1	69	2 mois	Lymphosarcome
23 GUY...	M	62	M	K	↗	-	↗	+	70	60	2	43	13 mois	Lymphosarcome
24 PER...	M	60	M	K	↗	-	↗	+	58	81	-	50	1 an	Lymphosarcome
25 BAS...	M	75	M	K	N	-	N	0	22	61	-	13,5	3 mois +	Lymphoblastosarcome
26 BOS...	M	17	M	K	↗	-	↗	+	7	55,8	-	-	1 mois +	Lymphoblastosarcome
27 MAS...	F	62	M	K	↗	-	↗	+	31	57,5	1	49	4 ans +	Réticulosarcome dictyocytaire
28 GAT...	N	73	M	K	↗	-	N	+	142	74	6,5	-	1 an	Lymphosarcome
29 FAU...	M	72	A	λ	↗	↗	-	+	35	65,5	-	-	1 mois +	Leucosarcomatose
30 MAR...	M	77	G	K	-	↗	N	+	76	66	0,25	-	13 mois +	Cancer du poumon
31 CHA...	M	84	G	K	-	↗	N	+	34	54	-	-	6 mois +	Cancer du poumon
32 LEN...	M	84	G	K	-	N	N	ND	2	63	-	-	10 mois +	Cancer du poumon
33 CHA...	F	57	G	K	-	↗	↗	+	52	74	9	19	15 mois +	Métastase péritonéale d'un carcinome gastrique opéré
34 CAP...	M	74	G	K	-	↗	N	ND	35	61	1	-	3 mois +	Adénocarcinome rectosigmoïdien
35 DES...	M	58	G	-	-	N	N	ND	22	70	7	6	1 mois +A	Hépatome sur cirrhose
36 CLA...	M	73	G	K	-	↗	↗	+	28	74	5	13	4 ans	Adénocarcinome prostatique
37 ROU...	M	74	G	K	-	↗	↗	+	63	66,5	-	-	14 mois +	Adénocarcinome prostatique
38 LEP...	M	81	G	K	-	↗	↗	ND	9	59	-	-	2 mois	Adénocarcinome prostatique
39 VIA...	M	78	G	K	-	↗	↗	ND	7	59	-	-	3 mois	Adénocarcinome prostatique

Nom	Sexe	Age	Ig monocl		Autres Ig			Urines	VS	Protides	M O		Recul décès	Diagnostic
			Classe	type	G	M	A				Pl	% ly		
40 AUT...	M	50	G	K	-	N	↗	+	45	60	-	-	8 ans	Tumeur amygdalienne linguale
41 CHA...	F	65	G	K	-	↗	↗	ND	53	74	-	-	2 ans 1/4	Tumeur du sein
42 GIR...	F	71	G	K	-	N	N	0	5	68,5	2	-	1 mois +	Nodule froid thyroïdien
43 FOR...	F	83	G	λ	-	↗	N	+	92	70	6	13	1 an +	Cancer du rein
44 TES...	M	64	G	K	-	↗	↗	+	-	61	-	-	3 mois	Cancer du pancréas
45 URV...	M	74	M	K	↗↗	-	↗	ND	42	60	-	32	3 mois +	Epithélioma bronchique
46 MAR...	M	74	M	K	↗	-	↗	+	100	74	2	-	3 mois +	Carcinome bronchique
47 BOC...	M	61	M	K	↗	-	↗	ND	100	69	1,5	10	1 mois +	Cancer de l'oesophage
48 GER...	M	68	M	K	↗↗	-	↗↗	ND	55	70	-	-	19 mois +	Polyadénome rectosigmoïdien
49 DEN...	F	75	M	λ	↗	-	N	ND	109	70,5	-	-	2 ans +	Cancer du colon
50 ROUS...	M	75	M	K	↗	-	N	+	57	72	-	27	9 mois +	Cancer de l'antre gastrique
51 ROL...	F	75	M	K	↗↗	-	↗↗	+	-	50	-	23	12 mois +A	Cancer du pancréas
52 COG...	M	78	M	-	↗	-	↗	ND	105	59	1,5	10	2 mois +	Cancer du pancréas, carcinome miliaire secondaire du poulmon
53 JEG...	M	74	M	K	↗	-	↗	+	78	66,5	1	-	2 mois +	Carcinose péritonéale
54 BAZ...	M	76	M	K	↗	-	N	+	121	79,5	-	-	2 mois +	Hépatome sur cirrhose
55 MEN...	M	66	M	K	↗	-	N	+	130	54	-	17	6 mois	Seminome et métastases pulmonaires
56 COU...	M	85	M	λ	↗	-	↗	0	48	74	-	50	1 an +	Adénome prostatique et cancer du rein
57 LOR...	M	78	M	-	↗	-	N	ND	75	60	-	-	9 mois +	Adénome prostatique
58 PAI...	F	77	M	K	N	-	N	ND	69	60	2	-	3 mois +	Métastases osseuses et pulmonaires à un cancer primitif inconnu
59 CAI...	F	76	M	K	↗	-	↗	+	45	65	1	24	1 mois	Cancer pelvien

Nom	Sexe	Age	Ig monocl		Autres Ig			Urines	VS	Protides	M O		Recul décès	Diagnostic
			Classe	Type	G	M	A				P1	+ 1y		
60 MIL...	M	73	A	-	↗	↗	-	ND	69	60	-	-	1 mois +A	Tumeur de Grawitz
61 CRI...	M	70	A	λ	↗	N	-	+	75	70	2	7	6 mois	Adénome prostatique
62 BOD...	F	69	A	-	N	N	-	+	122	73	8	-	2 mois	Métastases cérébrales d'un cancer du col utérin opéré
63 HAY...	F	44	A	λ	↗	↗	-	+	38	52	12	9	2 mois +	Tumeurs des 2 ovaires
64 THU...	M	69	A	K	↗	↗	-	0	80	69	-	-	8 mois +	Hépatome sur cirrhose
65 GUE...	F	74	G+N	λ+K	-	-	N	0	17	61	2	-	4 ans	Bronchocarcinome épidermoïde
66 BOU...	M	53	A	K	-	↗	-	ND	-	57,5	-	-	10 mois +A	Hépatome sur cirrhose
67 CAT...	M	85	G+A	λ	-	↗	-	+	20	62	1	7,5	3 ans +	Epithélioma de la paupière
68 BAR...	M	66	G	-	-	N	N	ND	17	72	2,5	-	3 ans +	Cirrhose éthylique
69 CHA...	M	67	G	K	-	N	↗	ND	12	67	3,5	-	6 mois +	Cirrhose éthylique
70 LEN...	M	73	G	-	-	↗	↗	ND	35	67	6,5	-	4 ans 3/4 +	Cirrhose éthylique
71 DES...	M	84	G	λ	-	↗	↗	0	32	55,5	1	3	1 mois	Cirrhose éthylique
72 LEM...	F	70	G	K	-	↗	↗	0	52	59	-	-	1 mois	Cirrhose éthylique
73 LEB...	M	62	G	K	-	↗	↗	+	80	62	1	6	4 ans	Cirrhose éthylique
74 ALL...	M	71	G	λ	-	N	↗	ND	55	55	-	-	2 mois	Cirrhose éthylique
75 BEL...	F	61	G	λ	-	↗	↗	0	17	59	1	-	3 mois +	Cirrhose éthylique ?
76 NIC...	M	54	G	λ	-	↗	N	+	-	79,5	-	-	18 mois	Hépatite chronique agressive
77 GAU...	F	64	G	λ	-	N	↗	ND	16	67	4,25	-	18 mois	Cirrhose éthylique ?
78 BIN...	M	64	M	K	↗	-	N	+	20	69	2	10	1 an	Cirrhose éthylique
79 MEN...	M	61	M	λ	↗	-	-	ND	-	66	1,75	10	3 ans 1/4 +	Cirrhose éthylique
80 LET...	M	60	M	K	↗	-	↗	ND	112	65	5	-	2 ans +	Cirrhose éthylique

Nom	Sexe	Age	Ig monoclonal		Autres Ig			Urines	VS	Protides	M O		Recul	décès	Diagnostic
			Classe	Type	G	M	A				Pl	% ly			
81 ALL...	F	75	M	K	↗	-	↗	0	100	67	-	7	3 mois	+A	Cirrhose éthylique
82 TES...	M	57	M	K	↗	-	↗	+	40	72	2	14	1 an		Hépatite sur cirrhose éthylique
83 PAG...	F	88	M	K	↗	-	↗	ND	136	69	-	16	7 mois		Cirrhose métabolique secondaire à une hépatite virale
84 VER...	M	81	G	K	-	↗	↗	0	107	75	3	-	16 mois	+	Pneumopathie grippale
85 COT...	F	95	G	λ	-	↗	↗	+	26	66	1	10	7 mois	+	Infection urinaire
86 CHE...	M	61	G	λ	-	↗	↗	+	85	61	4	-	9 mois		Septicémie secondaire à ostéomyélite chronique - psoriasis -
87 NET...	M	76	G	λ	-	N	N	ND	100	63,5	7	10	2 mois		Pneumonie franche lobaire aigue
88 NAD...	F	77	G	K	-	↗	↗	ND	65	70	-	-	1 mois		Tuberculose pulmonaire
89 COL...	F	86	G	λ	-	N	N	ND	50	69	-	-	1 an		Tuberculose pulmonaire
90 MIC...	M	58	G	K	-	↗	↗	ND	7	77	-	-	4 ans		Bronchopneumopathie chronique
91 MUS...	M	66	M	K	N	-	↗	+	17	65	-	-	1 an		secondaire à asthme
92 GUI...	F	88	M	λ	↗	-	↗	+	135	61	2	16	3 mois		Infection urinaire
93 VAI...	M	70	M	K	N	-	N	+	17	52	-	-	3 ans	+	Tuberculose pulmonaire
94 LAP...	F	78	M	K	N	-	↗	+	22	62	-	-	9 mois	+	Insuffisance respiratoire chronique
95 TER...	F	66	M	K	↗	-	↗	+	105	72	5	14	1 an	+	secondaire à bronchite chronique
96 AND...	M	67	A	K	↗	↗	-	+	59	-	12	7	14 mois	+	Idem
97 PIN...	M	74	A	-	N	N	-	ND	25	58	-	-	1 an	+	Asthme corticodépendant
98 GAI...	M	63	M+A	K+λ	↗	-	-	+	80	63	3	14	3 ans 3/4		Bronchopneumopathie chronique
99 BES...	M	60	G+M	K	-	-	↗	+	12	72	1	6	3 ans 3/4		secondaire à asthme
100 GAI...	M	70	G	K	-	N	N	+	23	59	10	1	5 mois	+	Ostéomyélite chronique
															Insuffisance respiratoire chronique - silicose
															Insuffisance respiratoire chronique
															secondaire à asthme
															P C R

nom	sexe	Age	Classe	type	G	M	A	Urines	VS	Protides	p1	% ly	Recul	décès	Diagnostic
101 LEF...	F	62	G	λ	-	↗	↗	+	130	42,5	4	-	2 ans	+	Amylose rénale
102 PIC...	M	75	M	K	↗	-	↗	0	24	46	-	-	3 ans		Syndrome néphrotique
103 CHA...	M	63	M	K	↗	-	↗	0	125	68	3	14	1 mois	+	Amylose rénale
104 BEL...	M	61	M	K	↗	-	↗	ND	29	68	-	-	1 mois		Hémochromatose
105 BEA...	M	73	M	K	↗	-	↗	+	87	63	2	-	1 an	+	Maladie de Paget I R A
106 BOU...	M	79	G	K	N	-	↗	+	40	70	-	55	3 mois	+	Maladie de Paget
107 LAM...	M	71	M	K	↗	-	↗	+	97	65	-	20	2 mois		Artérite temporale ?
108 DAU...	M	81	G	λ	-	↗	↗	ND	40	61	3	14	2 ans 3/4	+	Découvert à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral
109 BET...	F	81	G	λ	-	↗	↗	0	36	74	3	-	1 an		Découvert à l'occasion de troubles de l'équilibre
110 THO...	F	77	G	K	-	↗	↗	+	73	67	-	-	1 an		Découvert à l'occasion de troubles psychiques
111 GIL...	F	81	G	λ	-	N	↗	+	28	64,5	-	-	1 an 1/4		Découvert à l'occasion d'une bouffée délirante aiguë
112 PIV...	M	61	G	K	-	↗	↗	+	13	72	-	-	3 ans		Découvert à l'occasion d'un syndrome dépressif
113 TIB...	M	64	G	K	-	↗	N	0	12	64	1	-	4 mois		Découvert à l'occasion d'une rupture de la coiffe
114 GOD...	M	56	G	λ	-	N	N	+	5	72	-	-	3 mois		Découvert à l'occasion d'une lombo-sciatique L5
115 SCH...	F	66	G	K	-	N	N	0	46	85	1	24	2 ans	+	Découvert à l'occasion d'un infarctus
116 COL...	M	77	G	λ	-	N	N	ND	19	61	3	-	4 mois		Découvert à l'occasion d'un épisode de tachyarythmie
117 BAY...	M	85	G	K	-	N	N	0	46	58	1,5	-	3 mois	+	Découvert à l'occasion d'un hémio-thorax traumatique
118 DER...	M	62	M	K	N	-	↗	0	37	73	-	20	16 mois		Découvert à l'occasion d'une hyperlipidémie
119 VAL...	M	70	M	K	↗	-	↗	+	74	63	3	9	3 mois		Découvert à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral
120 POR...	F	79	M	-	N	-	↗	ND	45	64	0,25	19	1 an	+	Découvert à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral

Nom	Sexe	Age	Ig monocl		Autres Ig			Urines	VS	Protides	M O		Recul	décès	Diagnostic
			Classe	type	G	M	A				P1	% 1y			
121 MAH...	M	74	M	K	N	-	N	0	40	57	-	-	17 mois	+	Découvert à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral
122 COT...	F	46	M	K	↗	-	↗	ND	79	61	-	-	5 mois	+	Découvert à l'occasion d'une tachyarythmie
123 POI...	M	83	M	K	↗	-	↗	+	82	67	2	22	3 ans		Découvert à l'occasion d'une gastrite atrophique
124 GAB...	M	81	M	λ	↗	-	↗	+	70	59	1	14	5 mois		Découvert à l'occasion d'une maladie de Parkinson
125 ROY...	F	51	M	K	↗	-	↗	0	4	54	2	20	1 mois		Découvert à l'occasion d'une lombosciatique
126 VER...	M	63	M	K	↗	-	↗	+	10	64	1	11	22 mois		Découvert à l'occasion d'un oedème d'une jambe inexpliqué
127 DUC...	F	77	M	K	N	-	N	+	28	65	1	16	7 ans		Bien portante
128 GEO...	F	73	A	K	↗	↗	-	0	21	63	4	-	5 ans 3/4	+	à l'occasion d'hématémèses se- condaires à un angiome gastrique
129 TUR...	F	74	A	K	↗	↗	-	ND	24	66,5	-	-	12 mois		Découvert à l'occasion de troubles digestifs
130 VER...	F	6	G	λ	-	N	↗	+	80	72	-	-	1 an		Déficit immunitaire.

A - ANALYSE GENERALE DES OBSERVATIONS

1°- Résultats globaux

Du 1er janvier 1969 au 31 décembre 1975, période de 7 années sur laquelle porte notre étude, 4.144 électrophorèses et immuno-électrophorèses dont certaines du même malade ont été effectuées dans notre laboratoire. 383 pics ont été découverts et typés. Ils se répartissent en :

150 myélomes (102 IgG, 36 IgA, 12 BJ) (47)

70 maladies de Waldenström

et 163 Ig monoclonales idiopathiques.

Nous n'avons retenu que 130 observations en raison de l'exigence de nos critères de sélection (Tableau 2).

Chaque année, les demandes d'immuno-électrophorèses augmentent et le nombre d'Ig monoclonales découvertes suit la même progression (Tableau 3). On peut l'expliquer par l'augmentation des hospitalisations et du nombre de Généralistes du Département au cours de la dernière décennie.

Dans notre étude, la fréquence des Ig monoclonales idiopathiques est de 3 %.

Les études de Axelson (3b), Deville (27), Dugue (29), Fine (33), Kyle (51), Pulido (76) et Roser (82) rapportent une fréquence de 1 %, la différence de chiffre n'est pas significative ($e = 1,29$). Tableau 4.

T A B L E A U N° 3

Ig monoclonales Années	G	M	A	doubles pics	Total	Nombre d' immuno- électropho- rèses
1969	4	4	3	0	7	341
1970	5	1	1	1	8	396
1971	8	3	1	0	12	435
1972	12	3	0	2	17	528
1973	6	10	2	3	21	606
1974	4	13	1	1	19	778
1975	17	23	2	0	42	1060
Total	56	57	10	7	130	4144

Répartition des Ig monoclonales par années et par classes

Tableau N° 4

Auteurs \ Nombre	Ig monoclonales	Immuno- électrophorèses
Axelsson 1966 (4)	64	6995
Roser 1968 (82)	33	414
Pulido 1969 (76)	20	2820
Deville-Chabrolle 1971 (27)	20	3700
Dugué 1971 (29)	93	12500
Fine 1972 (33)	26	1000
Kyle 1972 (52)	15	1200
Total	271	28629
Fréquence	1 %	
ANGERS 1976	130	4144
FREQUENCE	3 %	

Fréquence des Ig monoclonales
dans 7 séries de la littérature

2°- Résultats dissociés

a) Selon le sexe (Tableau 5)

La répartition selon le sexe des malades observés laisse une place prépondérante au sexe masculin : 67,7 % d'hommes, 32,3 % de femmes. Cet écart est significatif.

Cette prédominance masculine apparaît caractéristique dans la plupart des études menées sur ce sujet (35, 63, 104). Cependant, d'aucuns (Clauvel, notamment) soulignent l'équitable répartition par sexe. Nous avons retenu de la littérature les chiffres moyens suivants : hommes 57 %, femmes 43 %. (Tableau 6).

Tableau N° 5

Sexe Ig monoclonale	MASCULIN	FEMININ	TOTAL
Ig G	36	20	56
Ig M	40	17	57
Ig A	6	4	10
Doubles pics	6	1	7
Total	88	42	130

Classification des malades suivant leur sexe
et leur Ig monoclonale

Tableau N° 6

Auteurs	Sexe	MASCULIN	FEMININ	Nombre de malades
		%	%	
MICHAUX	69 (63)	60	40	30
FINE	75 (35)	52	48	67
YOUINOU	76 (104)	60,7	39,3	61
Moyenne		57,6	42,4	158
ANGERS	76	67,7	32,3	130

La répartition des Ig monoclonales
selon le sexe dans 3 séries de la littérature

b) Selon l'âge

Si l'on considère l'âge moyen (69,6 ans $\pm$ 12,9) de l'ensemble des malades étudiés, on peut noter une égale distribution d'après le sexe :

Hommes 69,8 ans $\pm$ 10,4

Femmes 69,4 ans $\pm$ 15,3 (Tableau 7).

D'autre part, il nous faut souligner qu'il n'existe pas de différence notable de distribution d'âge selon le type de l'Ig monoclonale. La répartition par tranches d'âge telle qu'elle est indiquée sur le tableau 8 montre une nette prédominance pour celles supérieures à 51 ans puisque 95 % de nos malades dépassent effectivement cet âge (Figure 1).

De même, l'étude comparative des âges selon Clauvel (18), Fine (35) et Zadwadzki (107) met en évidence une nette prédominance des sujets de plus de 51 ans. Sans aucun doute, si la tranche d'âge (51-80 ans) que nous avons étudiée représente 69,7 % alors que sa valeur dans la littérature est de 79,2 %, différence sans aucune signification statistique, toutefois le pourcentage de malades de moins de 51 ans est nettement supérieur au nôtre : respectivement 17,8 % pour 4,6 % (Tableau 9).

L'âge moyen des myélomes étudiés par Drivsholm (28), Hallen (38), Korst (49), Nordenson (66) et Carbone (13) reste nettement inférieur à celui de notre étude : 69,6 ans contre 63,2.

Par contre, l'âge moyen des sujets atteints de la maladie de Waldenström oscille autour de 70 ans. Il n'y a donc pas de différence avec celui des IgM monoclonales de notre série : 70,3 ans.

Tableau N° 7

Moyenne d'âge Ig monoclonale	HOMMES	FEMMES
G	70,1	67,9
M	69,6	71,9
A	70,8	65
Doubles pics	63	74
Moyenne	69,8	69,4

Moyenne des âges selon le sexe et
l'Ig monoclonale

Tableau N° 8

Age Ig monoclonale	< 41	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	> 81
G	1	1	5	20	17	12
M	1	1	4	18	25	8
A	0	1	0	4	5	0
Doubles pics	0	1	2	1	2	1
Total	2	4	11	43	49	21

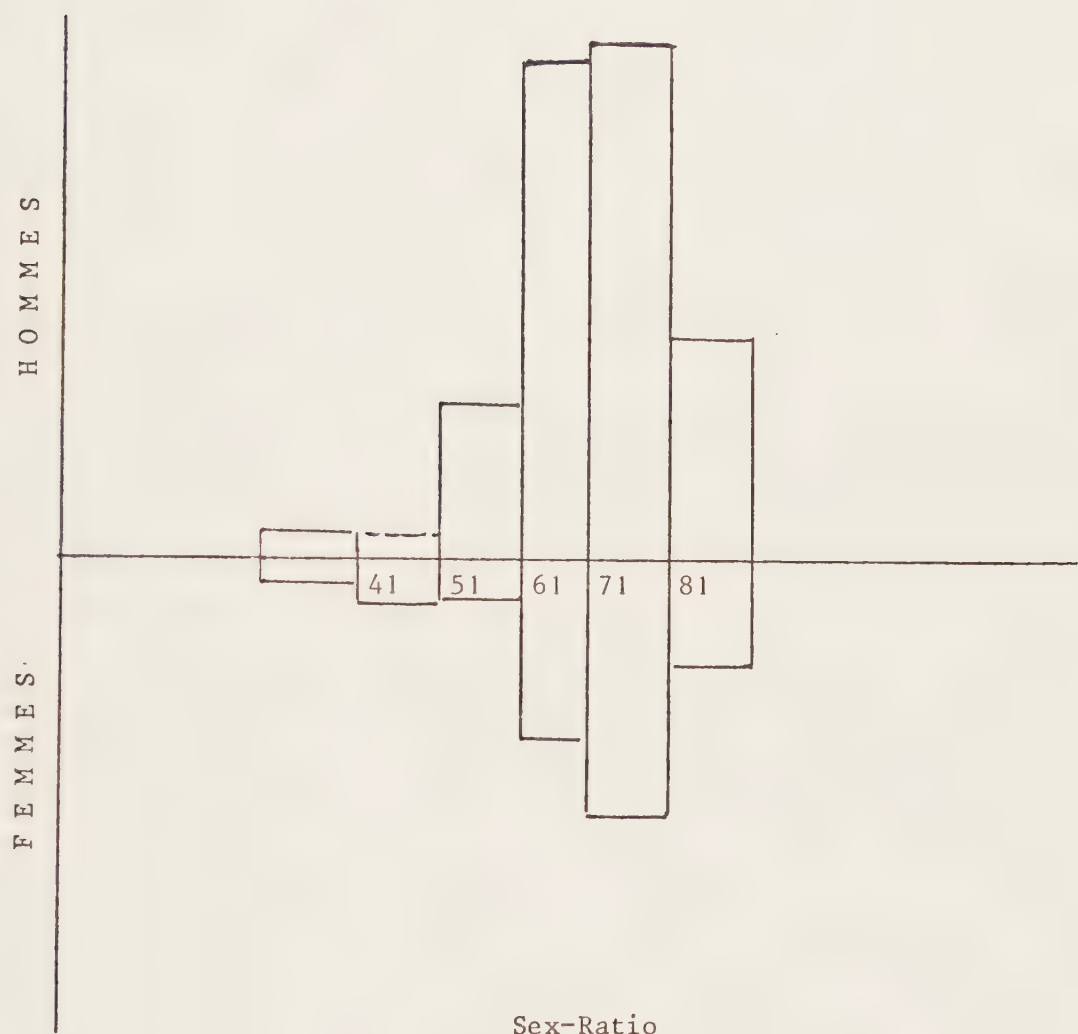
Répartition des Ig monoclonales par classe
et par tranches d'âge.

Tableau N° 9

Age % Auteurs	< 51	51 - 70	71 - 80	> 81	Nombre de malades
CLAUVEL 71 (18)	18,4	73,5	8,2	0	49
ZAWADZKI 72 (107)	6,7	20	33,3	40	15
FINE 75 (35)	20	30,8	33,8	15,4	65
Moyenne	17,8	45,7	24	12,4	129
ANGERS 76	4,6	41,5	37,7	16,2	130

Distribution des Ig monoclonales
par tranches d'âge dans 3 séries de la littérature

Figure 1



Sex-Ratio
suivant les tranches d'âge
des 130 Ig monoclonales

B - DONNEES BIOLOGIQUES

1°- Etude immuno-chimique

a) La répartition selon les classes de chaînes lourdes des 130 Ig monoclonales (Tableau 10) est la suivante :

56 IgG

57 IgM

10 IgA

7 doubles pics, également distribuée dans chaque sexe (Figure 2).

Le nombre très important d'IgM est à souligner. Deux faits doivent être signalés :

- la lecture des immuno-électrophorèses était faite durant la période d'étude par Mademoiselle SASSY, Assistante au Laboratoire. Sa grande expérience en ce domaine et sa méthode de travail très consciencieuse ont pu permettre la découverte de petites IgM monoclonales qui seraient passées inaperçues sans un oeil expérimenté (44).
- La fréquence particulière des Ig monoclonales dans l'Ouest (St Nazaire en particulier) et plus précisément des IgM a été rapportée par Fine, Lambin et Leroux (33) lors d'une enquête systématique effectuée comparativement sur 2 populations de donneurs de sang d'origine géographique différente :

0,1 % pour les donneurs du C.N.T.S. de Paris

0,3 % pour les donneurs du C.N.T.S. de St Nazaire.

Parmi les 20 pics découverts, 3 étaient des myélomes, 1 une maladie de Waldenström, 16 des Ig monoclonales idiopathiques. Les 3 IgM de cette catégorie provenaient de St Nazaire. Les résultats d'autres études allaient dans ce même sens ; cela pose donc le problème "d'une prédisposition génétique aux anomalies de synthèse ou de régulation de la synthèse des immunoglobulines et en particulier des IgM" (34).

Outre les raisons évoquées ci-dessus, on peut se demander si l'éthylisme bien connu de nos régions n'est pas un facteur favorisant.

Le tableau 11 regroupe les études de Michaux (63), Clauvel (18), Audebert (2) et Fine (35). Le pourcentage moyen d'IgM est de 17,4 %, chiffre nettement différent du nôtre : 43,8. Par contre, les pourcentages respectifs des IgG et des IgA après avoir défalqué les IgM, sont voisins de ceux rapportés par Danon sur étude analogue (Tableau 12).

Tableau N° 10

Classe des chaines lourdes	Nombre	%
Ig G	56	43,1
Ig M	57	43,8
Ig A	10	7,7
Doubles pics	7	5,4

Répartition des Ig monoclonales
selon la classe de leurs chaines lourdes

Tableau N° 11

Auteurs	Classes	G	M	A	Doubles pics	Nombre de malades
		%	%	%	%	
MICHAUX	69 (63)	70	10	16,7	3,3	30
CLAUVEL	71 (18)	75,9	5,6	13	5,5	54
AUDEBERT	74 (2)	56,8	37,8	2,7	2,7	37
FINE	75 (35)	78,1	16,1	4,5	1,3	155
Moyenne		70,2	17,4	9,2	3,2	756
ANGERS	76	43,1	43,8	7,7	5,4	130

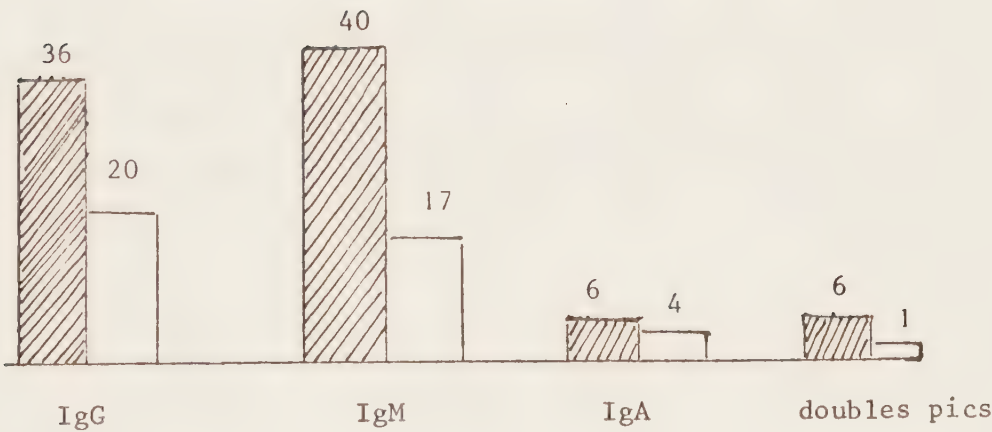
Les Ig monoclonales dans la littérature
classées suivant les chaînes lourdes

Tableau N° 12

Auteurs Ig monoclo- nales	G	A	Doubles pics	Nombre de malades étudiés
DANON 1967 (24)	78,8 %	18,3 %	2,9 %	104
ANGERS 1976	76,7 %	13,7 %	9,6 %	73

Comparaison de la distribution des Ig monoclonales
G, A et des doubles pics dans l'étude de Danon et
la nôtre

Figure 2



////// = Hommes

Sex-ratio suivant le type
de l'Ig monoclonale

b) La répartition selon le type κ ou λ des chaînes légères des différentes Ig monoclonales est résumée dans le tableau 13. On remarque une prédominance des chaînes K sur les chaînes λ ; très nette pour les IgM (85 %), nette pour les IgG (62 %) et moins accusée pour les IgA (57,1 %)(86).

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Creyssel (22), Fine (32,35) et Youinou (104) (Tableau 14).

Tableau N° 13

Types des chaines légères Classes des chaines lourdes	κ		λ		cas étudiés
	Nb	%	Nb	%	
G	31	62	19	38	50
M	46	85,2	8	14,8	54
A	4	57,1	3	42,9	7

Les types de chaines légères pour chaque classe
de chaines lourdes dans nos 111 observations

Types de chaînes légères par classes de chaînes lourdes Auteurs	Ig G		Ig M		Ig A		Malades étudiés
	K	λ	K	λ	K	λ	
CREYSSEL 75 (22)	66,8 %	33,2 %	90,2 %	9,8 %	65,9 %	34,1 %	336
FINE 75 (35)	68,6 %	31,4 %	84 %	16 %	57,1 %	42,9 %	153
YOUINOU 76 (104)	59,5 %	40,5 %	71,4 %	28,6 %	66,7 %	33,3 %	52
Moyenne	66,6 %	33,4 %	86,7 %	13,3 %	64,7 %	35,3 %	541
ANGERS 76	62 %	38 %	85,2 %	14,8 %	57,1 %	42,9 %	111

Répartition des types de chaînes légères
dans 3 séries d'Ig monoclonales idiopathiques
de la littérature

c) Etude des Ig physiologiques restantes (Tableaux 15-16-17).

Les Ig physiologiques restantes n'ont généralement pas fait l'objet de mesures précises. Leur modification a été appréciée par l'examen minutieux des lames d'immuno-électrophorèse.

En règle générale, 50 à 55 % des Ig physiologiques principales autres que l'Ig monoclonale ont un taux plus élevé que la normale.

Les auteurs Clauvel (18), Michaux (63) et Zawadzki (107) rapportent un pourcentage moyen de 70 à 75. Il convient de le comparer au nôtre avec les réserves mentionnées précédemment quant à la méthode d'étude. (Tableaux 18 et 19).

Tableau N° 15

Tx apprécié des Ig Ig φ			N	
Ig M	Nb	10	18	25
	%	18,9	34	47,1
Ig A	Nb	13	16	24
	%	24,5	30,2	45,3

Appréciation des Ig M et des Ig A
physiologiques en cas d'Ig G monoclonale
(53 cas)

Tableau N° 16

Tx apprécié des Ig Ig φ			N	
Ig A	Nb	12	11	30
	%	22,6	20,8	56,6
Ig G	Nb	21	7	27
	%	38,2	12,7	49,1

Appréciation des Ig A et des Ig G
physiologiques en cas d'Ig M monoclonale
(53 cas)

Tableau N° 17

Tx apprécié des Ig Ig φ			N	
Ig G	Nb	0	1	7
	%	0	12,5	87,5
Ig M	Nb	1	3	5
	%	11,1	37,3	55,6

Appréciation des Ig G et des Ig M
physiologiques en cas d'Ig A monoclonale (9 cas)

Tableau N° 18

Tx des Ig Ig φ / Auteurs			N		Nombre de malades étudiés
Ig M	MICHAUX 69 (63)	6	9	5	20
	CLAUVEL 71 (18)	5	26	4	35
	ZAWADZKI 72 (107)	0	8	5	13
	Moyenne %	16,2	63,2	20,6	68
	ANGERS 76 %	18,9	34	47,1	53
Ig A	MICHAUX 69 (63)	0	15	5	20
	CLAUVEL 71 (18)	5	21	9	35
	ZAWADZKI 72 (107)	0	8	5	13
	Moyenne %	7,4	64,7	27,9	68
	ANGERS 76 %	24,5	30,2	45,3	53

Appréciation des Ig M et des Ig A
physiologiques en cas d'Ig G mono-
clonale dans 3 séries d'observations

Tableau N° 19

Tx des Ig Ig ϕ / Auteurs			N		Nombre de Malades étudiés
Ig G	DANON 67 (24)	4	4	11	19
	MICHAUX 69 (63)	5	0	0	5
	ZAWADZKI 72 (107)	0	1	0	1
	Moyenne %	36	20	44	25
	ANGERS 76 %	0	12,5	87,5	9
Ig M	DANON 67 (24)	1	13	5	19
	MICHAUX 69 (63)	2	3	0	5
	ZAWADZKI 72 (107)	0	1	0	1
	Moyenne %	12	68	28	25
	ANGERS 76 %	11,1	37,3	55,6	9

Appréciation des Ig G et des Ig M
physiologiques en cas d'Ig A mono-
clonale dans 3 séries d'observations.

d) Etude des urines (Tableau 20)

Cette étude a été faite chez 90 malades seulement. En effet, il est rare que cet examen soit demandé simultanément à l'immunoélectrophorèse sanguine. Par contre, dès la découverte d'un pic suspect à l'électrophorèse sur acétate de cellulose, nous avertissons le service où se trouve le malade, de l'intérêt de cet examen. Mais nos demandes répétées des urines de 24 heures sont souvent restées infructueuses. Deux faits peuvent l'expliquer :

- la brièveté du séjour des malades hospitalisés
- la méconnaissance des cliniciens de l'importance de cet examen.

Sur 90 malades, 85,5 % ont une protéinurie inférieure à 0,5 g/l, chiffre semblable à celui publié par Danon (24) : 86,8 %.

La recherche de traces soit de protéine sérique, soit de chaînes légères libres du type de la protéine monoclonale, soit des deux sur urines concentrées 500 fois voire 1000 fois, s'est avérée positive dans 42 % des cas. On peut rapprocher ce résultat de ceux rapportés par Danon : 39 % et Clauvel : 30 % (24, 17).

Une seule fois, une protéine de Bence-Jones a été retrouvée au classique test de thermosolubilité ; son taux est de 0,75 g/l, l'Ig monoclonale sérique une IgGK. Le malade présente une LLC (73).

Tableau N° 20

Protéinurie Ig monoclonale		Nombre de malades	0,1 g/l	0,1 à 0,5 g/l	0,5 à 1 g/l	1 à 3 g/l
Ig G		36	18	10	5	3
Ig M		41	26	12	1	2
Ig A		7	1	4	2	0
doubles pics		6	3	3	0	à
Moyenne %		90	53,3	32,2	8,9	5,6

Protéinurie des 90 malades
porteurs d'une Ig monoclonale

2°- Etude de la vitesse de sédimentation des hématies (VS)

Cette étude a été faite chez 126 malades. Facile à réaliser, c'est un examen particulièrement intéressant pour suivre l'évolution d'une maladie et les effets d'un traitement (Tableau 21).

Normalement inférieure à 10 mm à la 1ère heure chez des sujets normaux, elle est classiquement augmentée avec l'âge. Une VS de 35 mm à la 1ère heure chez un homme de 80 ans ne peut donc être considérée comme pathologique.

Ainsi, 46,8 % de nos malades ont une VS inférieure à 40 mm à la 1ère heure, chiffre voisin de celui rapporté dans la littérature (17, 26, 29, 63). Tenant compte de la moyenne d'âge de ces malades, on peut considérer leur VS comme normale (Tableau 22).

On remarquera dans notre étude physiopathologique ultérieure que les malades ayant une VS très accélérée, supérieure à 80 mm, présentent le plus souvent soit un trouble lymphoprolifératif, soit un cancer. Il est classiquement décrit une telle accélération de la VS dans tout processus malin accompagné ou non d'Ig monoclonale. D'autre part, les VS comprises entre 40 et 80 mm se répartissent également dans toutes les catégories diagnostiques.

La VS apparaît donc comme un examen sans grande signification dans la détection d'une Ig monoclonale.

Tableau N° 21

VS mm à la 1ère heure Ig monoclonale	< 20	20 - 40	40 - 60	60 - 80	80-100	> 100
Ig G	19	15	9	7	2	4
Ig M	6	10	11	9	5	13
Ig A	0	6	2	1	0	1
doubles pics	1	2	0	0	2	1
total	26	33	22	17	9	19
%	20,6	26,2	17,5	13,5	7,1	15,1

Répartition des malades suivant
la VS et l'Ig monoclonale

VS AUTEURS	< 40 mm %	Nb de malades
CLAUVEL 68 (17)	58,6	30
MICHAUX 69 (63)	31	30
DUGUE 71 (29)	42	92
Moyenne	43,9	152
ANGERS 76	46,8	126

Comparaison du nombre de VS inférieures
à 40 mm à la 1ère heure chez 3 séries
d'Ig monoclonales.

3°- Etude des protides sanguins

Cette étude a été faite chez 127 malades (Tableau 23) :

- 96 malades ont une protidémie normale, comprise entre 60 et 80 g/l
- 27 une protidémie basse, inférieure à 60 g/l. Ils regroupent les affections sources de dénutrition telles les cancers et les cirrhoses. Il n'existe pas de différence de distribution du taux des protides entre les différentes classes d'Ig.

De la même façon,

- 99 ont une albuminémie normale comprise entre 30 et 45 g/l
- 37 une albuminémie basse - 20 à 30 g/l -, regroupant les malades dénutris et les syndromes néphrotiques de notre étude (Tableau 24).

Curieusement, il semblerait que les taux de protides sanguins soient plus faibles que ceux classiquement rapportés dans la littérature : 60 à 70 g/l contre 70 à 80 g/l ; on peut peut-être l'expliquer par la technique de dosage employée localement.

Toutefois, les études faites par Clauvel (17), Dugue (29) et Michaux (63) confirment l'existence d'une protidémie normale ou basse pour la majorité des cas : 77,8 % (Tableau 25).

Tableau N° 23

Protides g/l g monoclonale	< 60	60 - 70	70 - 80	80 - 90	90-100	Nombre de malades
Ig G	11	29	12	2	0	54
Ig M	12	30	13	2	0	57
Ig A	3	5	1	0	0	9
doubles pics	1	2	4	0	0	7
total	27	66	30	4	0	127

Répartition des malades suivant la protidémie
et l'Ig monoclonale

Tableau N° 24

Albumine g/l g monoclonale	20 - 30	31 - 37	38 - 45	Nombre de malades
Ig G	13	31	10	54
Ig M	19	31	6	56
Ig A	4	5	0	9
doubles pics	1	5	1	7
total	37	72	17	127
%	29,4	57,1	13,5	

Répartition des malades suivant l'albuminémie
et l'Ig monoclonale

Tableau N° 25

Auteurs	Protides g/l	< 80	80-100	> 100	Nombre de malades étudiés
CLAUVEL 1968 (17)		73,3 %	23,3 %	3,3 %	30
DUGUE 1971 (29)		90 %	10 %	0 %	92
MICHAUX 1969 (63)		70 %	30 %	0 %	30
% moyen		77,8	21,1	3,3	152
ANGERS 1976 %		96,9	3,1	0	127

Comparaison des protidémies
dans 3 séries de la littérature

4°- Etude de la moëlle osseuse

Cette étude a été faite chez 94 malades (Tableau 26).

La plasmocytose médullaire est en règle générale faible :

- 87,2 % des malades ont une plasmocytose inférieure à 5 %
- 96,8 % inférieure à 10 %.

Trois malades (ayant respectivement 1 IgG, 1 IgAK et 1 IgA λ) ont une plasmocytose à 12 %. Aucun des 3 ne montre des signes évocateurs d'un myélome latent puisqu'ils correspondent respectivement à une leucose myélo-monocytaire associée à un cancer du pôle d'un rein, à une bronchopneumopathie chronique très évoluée et à des kystes dermoïdes ovariens bilatéraux (obs. 43, 96, 63).

La littérature confirme ces résultats puisque d'après les séries de Clauvel (17), Dugue (29), Streiff (97) et Zawadzki (107), 91,4 % des malades ont une plasmocytose inférieure à 10 % (Tableau 27).

Ainsi une Ig monoclonale et une plasmocytose médullaire élevée seront fortement évocatrices d'un myélome alors qu'une Ig monoclonale et une plasmocytose médullaire faible, d'une Ig monoclonale "idiopathique".

Tableau N° 26

taux Ig monoclonales	< 2 %	2 à 5 %	5 à 10 %	> 10 %	Total
Ig G	21	10	6	1	38
Ig M	37	6	2	0	45
Ig A	2	1	1	2	6
doubles pics	3	2	0	0	5
total	63	19	9	3	94

Répartition des malades suivant le taux
de plasmocytose médullaire et l'Ig monoclonale

Tableau N° 27

taux de la plasmocytose Auteurs	5 %	5 à 10 %	10 %	Nombre de malades
CLAUVEL 68 (17)	20	5	5	30
DUGUE 71 (29)	62	31	7	100
STREIFF 71 (97)	60	40	0	100
ZAWADZKI 72 (107)	3	3	9	15
Total	145	79	21	245
%	59,2	32,2	8,6	
ANGERS 76	87,2	9,6	3,2	94

Comparaison des taux de la plasmocytose
médullaire dans les moëllles osseuses de 4
séries de malades porteurs d'Ig monoclonale

C - ANALYSE DES ASSOCIATIONS "Ig MONOCLONALE ET MALADIE"

1° - Ig monoclonale idiopathique et troubles lymphoprolifératifs

Cette association paraît maintenant établie : 22,3 % de nos malades la présentent, chiffre voisin de ceux rapportés par les études précédentes (18, 63, 96, 22) (Tableau 29). La relation entre Ig monoclonale et hémopathie est évidente si l'on compare les fréquences des IgG et des IgM monoclonales parmi des sujets bien portants (respectivement 0,6 et 0,05 %) à celles trouvées parmi des malades porteurs d'un syndrome lymphoprolifératif (1,7 et 4,5 %) (Tableau 30).

Les 29 malades concernés se répartissent en 10 lymphosarcomes (obs. 20 à 29) et 19 autres troubles lymphoprolifératifs dont 11 LLC, 1 leucémie myéloïde chronique, 2 leucémies aiguës, 2 maladies de Hodgkin (obs. 1 à 19).

On y remarque une nette prédominance masculine : 21 hommes et 8 femmes. L'âge moyen est de $67,8 \pm 13,5$ ans.

L'immuno-électrophorèse sérique a permis de typer la globuline. Le tableau 28 en donne la répartition : 10 IgG, 16 IgM, 1 IgA et 2 doubles pics (IgG + IgA). Les Ig physiologiques restantes sont diminuées chez 20 malades (Tableau 35).

Aucun ne présente d'infiltration médullaire plasmocytaire.

Leur évolution sous traitement n'a jamais montré de modification du taux de l'Ig monoclonale, comme cela a pu parfois être décrit (1, 38, 68, 95).

Dans ce type de pathologie, le nombre important d'IgM est à souligner (1, 34, 72). Il pose le problème d'un diagnostic différentiel entre maladie de Waldenström et prolifération lymphocytaire accompagnée d'une IgM monoclonale (48, 83, 99). Seligmann et Basch l'ont particulièrement étudié (88).

Les signes cliniques classiquement décrits tels hémorragies, troubles oculaires et neurologiques, conséquences directes de la macroglobulinémie peuvent exister dans d'autres circonstances. Ils ne sont donc pas

Tableau N° 28

Ig monoclonale Diagnostic	Ig G		Ig M		Ig A		doubles pics	Nombre de cas total
	K	λ	K	λ	K	λ		
Lymphosarcome	0	0	8	0	0	1	0	10
	1		8		1			
autres troubles lympho prolifé- ratifs : LLC, LA...	6	2	5	3	0	0	2	19
	9		8		0			
Cancers	13	1	11	2	1	2	3	38
	15		15		5			
Troubles hépatiques	3	5	5	1	0	0	0	16
	10		6		0			
Infections aiguës et chroniques	3	4	4	1	4	0	2	16
	7		5		2			
Maladies auto-immunes : PCR...	1	0	0	0	0	0	0	1
	1		0		0			
Amylose	0	1	2	0	0	0	0	3
	1		2		0			
Divers	1	0	3	0	0	0	0	4
	1		3		0			
Sans diagnostic	5	5	8	1	2	0	0	22
	10		10		2			
Déficit Immunitaire	0	1	0	0	0	0	0	1
	1		0		0			
Total	32	19	46	8	4	3	7	130
	56		57		10			

Les 130 malades classés selon
l'Ig monoclonale et le diagnostic
"associé"

pathognomoniques de la maladie de Waldenström. De même, l'infiltration lymphocytaire polymorphe de la moëlle, les aspects histologiques multiples des nodules lymphoïdes ne peuvent par leurs variétés suffire à affirmer le diagnostic. Une corrélation lâche seulement peut être faite entre le taux de l'IgM et l'importance de l'infiltration lymphocytaire, d'autant plus qu'il existe quelques cas de lymphoplasmocytes synthétisant mais n'excrétant pas l'IgM monoclonale (42). Enfin, l'évolution même, parfois longtemps stable, peut provoquer une discussion diagnostique.

Tous ces troubles lymphoprolifératifs ont pour origine une anomalie de la maturation des B lymphocytes. Leur blocage à différents stades explique les différents types d'hémopathies rencontrées et l'existence d'une Ig monoclonale secrétée et excrétée dans le sérum.

Ainsi peut-on considérer :

- certaines leucémies aiguës comme conséquences d'un blocage des B lymphocytes à leur stade le plus immature sans Ig de membrane ;
- les lymphosarcomes et LLC comme conséquences d'un blocage des B lymphocytes à un stade plus avancé : possédant des Ig de membrane parfois des Ig intracytoplasmiques et même parfois une excrétion des Ig, d'où le pic sérique ;
- les maladies de Waldenström et les myélomes comme conséquences d'un blocage au stade terminal de la différenciation des B lymphocytes en lymphoplasmocytes et plasmocytes avec excrétion massive, monoclonale d'Ig.

Tableau N° 29

Diagnostics		LLC	Lympho-sarcomes	Nombre de
Auteurs		%	%	malades étudiés
CLAUVEL	71 (18)	20,8	7,4	54
MICHAUX	69 (63)	3,3	26,7	30
STEIN	75 (96)	30,4	13	23
CREYSSEL	75 (22)	9,2	6,8	336
Moyenne		15,9	13,5	443
ANGERS 1976	%	13,1	7,7	130

Fréquence de l'association Ig monoclonale
et LLC ou lymphosarcomes dans 4 études

Tableau N° 30

Population	Nb de malades de + de 30 ans	Nb de malades avec Ig G	%	Nb de malades avec Ig M	%
Non portants	6 400	39	0,6	3	0,05
Lymphomes	5 043	31	0,6	1	0,02
Myélodysplasie et sarcomes	510	4	0,8	0	0
LLC - LA	640	11	1,7	29	4,5

Fréquence des Ig monoclonales
(Alexanian - 75)-(1)

2°- Ig monoclonale idiopathique et cancers

38 malades présentent cette association. La prédominance masculine est nette : 27 hommes, 11 femmes.

L'âge moyen est de 71,6 ans, chiffre voisin de celui apporté par Williams (103a). L'Ig monoclonale se répartit également entre les IgG et les IgM (tableau 28).

15 malades ont une IgG (observations 30 à 44)	
15	une IgM (observations 45 à 59)
5	une IgA (observations 60 à 64)
et 3	un double pic (observations 65, 66, 67).

La fréquence de l'association "Ig monoclonale-cancer" paraît dans notre étude, supérieure à celle rapportée par Michaux (63), Osserman (67), Streiff (97), Zawadzki (107). (Tableau 31).

La localisation des cancers a été résumée dans le tableau 32. On remarque d'emblée la fréquence des cancers rectosigmoïdiens, prostatiques, génitaux, bronchiques et gastriques (17, 35, 103).

On a longtemps pensé à une relation "Ig monoclonale et cancer". En fait, de nombreuses études ont montré que la fréquence des Ig monoclonales parmi les malades cancéreux était identique à celle de la population générale (1, 38, 67, 88). L'étude d'Alexanian (1) sur la fréquence des Ig monoclonales dans différents types de population en est la meilleure preuve (Tableau 30). Le nombre important de cancers observés parmi les malades porteurs d'une Ig monoclonale idiopathique est à rapprocher de celui observé dans une population générale de même âge.

De plus, la disparition de la tumeur par exérèse chirurgicale n'a pratiquement jamais été suivie d'une modification de l'Ig monoclonale : il n'existe pas de parallélisme évolutif évident entre l'Ig et le processus tumoral.

On peut uniquement considérer le terrain cancéreux comme "prédisposant" au développement d'une Ig monoclonale par la stimulation permanente du système immunitaire qu'il provoque (107). Des cellules lymphoplasmocytaires péritumorales ont été trouvées chez des malades porteurs d'un cancer recto-

sigmoïdien (12). Une activité anti-tumorale de l'Ig monoclonale n'a jamais pu être prouvée (103a). Inversement, l'hypogammaglobulinémie relative peut être un mécanisme de facilitation de la carcinogénèse (70) (Tableau 35).

Tableau N° 31

Auteurs	Fréquence de l'association cancer-Ig monoclonale	Nombre de malades étudiés
MICHAUX 69 (63)	13,3	30
OSSERMAN 71 (67)	15,9	806
STREIFF 71 (97)	15,8	209
ZAWADZKI 72 (107)	30	15
Moyenne	18,8	1060
ANGERS 76	29	130

Fréquence de l'association Ig monoclonale
et cancer dans 4 séries de la littérature

Tableau N° 32

Nombre de sujets/ Localisation de la tumeur	Williams 69 133 malades (103)	Clauvel 68 93 malades (17)	Fine 75 12 malades (35)	% moy.	Angers 35 malades	
					nb	%
Colon	21	18	3	17,6	4	12,1
Prostate	27	14	3	18,5	6	18,2
Sein	4	8	0	5	1	3
Organes génitaux	11	6	0	7,1	3	9,1
Estomac	10	7	1	7,6	2	6,1
Poumon	10	10	0	8,4	5	15,2
Peau	8	6	0	5,9	1	3
Rectum	8	0	1	3,8	0	0
Naso et oropharynx	7	5	0	5	1	3
Foie	5	4	1	4,2	3	9,1
Vésicule	4	5	0	3,8	0	0
Rein	4	2	3	3,8	3	9,1
Pancréas	3	3	0	2,5	2	6,1
Intestin grêle	3	1	0	1,7	0	0
Pharynx	2	0	0	0,8	0	0
Thyroïde	2	3	0	2,1	0	0
Mélanome	2	0	0	0,8	0	0
Œsophage	1	0	0	0,4	1	3,1
Thyroïde	1	1	0	0,8	1	3,1

Comparaison de la localisation des tumeurs dans
3 séries d'Ig monoclonales idiopathiques

3°- Ig monoclonale idiopathique et troubles hépatiques chroniques

La constatation d'une Ig monoclonale associée à une hépatopathie paraît beaucoup moins fréquente que l'augmentation polyclonale des Ig (78, 79, 100).

Dans notre étude, la fréquence de cette association est de 12,3 %, chiffre voisin de celui rapporté dans la littérature : 11,7 % (34, 97, 104). (Tableau 33).

Les 16 malades concernés se répartissent en :

13 cirrhoses éthyliques (obs. 68 à 75 et 77 à 81)

1 hépatite sur cirrhose éthylique (obs. 82)

et 2 hépatites chroniques actives (obs. 76 et 83).

L'âge moyen est de 67,3 ans $\pm$ 9,3. On note encore une prédominance masculine : 11 hommes et 5 femmes.

Le typage des immunoglobulines a montré 10 IgG et 6 IgM (Tableau 28). Les Ig physiologiques restantes et en particulier les IgA sont pratiquement toujours augmentées (Tableau 34). Il est intéressant de remarquer l'absence d'IgA monoclonale dans cette série de malades, apparemment en contradiction avec l'augmentation bien connue de cette classe en cas d'hépatopathie chronique (69, 78).

On n'a jamais trouvé de protéine de Bence-Jones dans les urines de ces malades. La VS est normale sauf pour 3 malades où elle est supérieure à 100 mm à la 1ère heure. Ils présentent tous une hypoalbuminémie, classique preuve de leur dénutrition. Enfin, la plasmocytose médullaire est toujours normale. On a décrit pour justifier une sécrétion d'Ig monoclonale sans infiltration plasmocytaire notable, une infiltration importante des espaces portes du foie par des cellules rondes lymphocytoïdes (36).

Deux malades (obs. 80 et 81) présentant une augmentation polyclonale diffuse des γ globulines ont développé secondairement une Ig monoclonale. L'étude de leur observation sera faite ultérieurement (Evolution. §2.c).

Cette transformation évoque la possibilité d'une sécrétion d'Ig monoclonale consécutive à une stimulation antigénique persistante. En effet, s'il est classique de voir au cours des cirrhoses hépatiques une hypergamma-globulinémie, figurée le plus souvent par un bloc $\beta.\gamma$ à l'électrophorèse,

l'apparition d'une Ig monoclonale est plus rare. Hobbs a calculé que le temps nécessaire pour la production par une cellule d'une Ig monoclonale dosable dans le sérum, était de 35 ans (40). La fréquence minime du nombre d'Ig monoclonale apparue secondairement au sein d'une augmentation polyclonale des Ig chez ce type de malades peut s'expliquer par une durée d'étude trop brève.

Il reste à rappeler la présence d'un hépatome sur cirrhose pré-existence chez 4 malades avec Ig monoclonale et de l'association lympho-sarcome-atteinte hépatique et Ig monoclonale (obs. 35, 54, 64, 66 et 29).

Plusieur auteurs ont rapporté de tels faits (93, 106).

Tableau N° 33

AUTEURS	Fréquence de l'association	Nombre de malades
YOUINOU 76 (104)	19,2	61
STREIFF 71 (97)	6,2	209
FINE 75 (35)	9,8	153
Moyenne	11,7	423
ANGERS 76	12,3	130

Fréquence de l'association Ig monoclonale
et troubles hépatiques
dans 3 séries d'étude.

Tableau N° 34

Taux apprécié des Ig	Ig A			Ig M		
	↗	N	↘	↗	N	↘
Nombre de cas	5	4	1	2	3	4
Pourcentage moyen	90 %			55,6 %		

Etude des Ig A et Ig M physiologiques chez les 10 malades
présentant une Ig G monoclonale et des troubles hépatiques.

4°- Ig monoclonale et infection

La coexistence d'une infection sévère et d'une Ig monoclonale idiopathique est classiquement décrite. Pour notre part, nous l'avons remarquée chez 16 malades présentant le plus souvent d'ailleurs des infections pulmonaires et bronchiques chroniques. Quatre avaient des infections aiguës :

- 1 pneumonie franche lobaire aiguë (obs. 87)
- 1 pneumopathie grippale (obs. 84)
- 2 infections urinaires (obs. 85 et 91).

Leur guérison a été suivie une fois de la disparition de l'Ig monoclonale. Nous y reviendrons dans le paragraphe concernant l'évolution.

Douze avaient des infections chroniques :

- 3 une tuberculose pulmonaire (obs. 88, 89 et 92)
- 7 une bronchite chronique
- 2 une ostéomyélite chronique (obs. 86 et 97).

Curieusement, nous ne relevons aucune infection chronique de la vésicule biliaire.

L'hypothèse d'une relation entre le taux de l'IgA sérique ou salivaire et les infections bronchiques a été proposée ; Siegler l'a infirmée (92). Blasi a constaté un taux élevé des α_2 et γ globulines au cours de toute infection bronchique et pulmonaire, en particulier la tuberculose (9).

La fréquence des infections pulmonaires, bronchiques et urinaires chez des malades porteurs d'une Ig monoclonale n'est pas supérieure à celle constatée dans la population "normale" (10, 16, 54). Cependant, la disparition de l'Ig monoclonale après traitement de l'infection qui l'a révélée, ne peut être considérée comme fortuite. Encore faudrait-il savoir si l'anomalie sérique existait avant l'épisode infectieux ?

L'hypothèse d'une infection secondaire à un déficit immunitaire doit être abandonnée, étant donné l'augmentation ou du moins la conservation du taux des Ig physiologiques restantes (Tableau 35).

Par contre, la présence d'un foyer chronique infectieux pourrait être un facteur déclenchant pour l'apparition d'une Ig monoclonale ayant une activité anticorps de spécificité étroite (64) ; cela n'a pu être démontré que de façon isolée : présence d'une Ig monoclonale d'activité ASLO d'un malade ayant fait un rhumatisme articulaire aigu au cours de l'enfance (89a).

Expérimentalement, l'immunisation de lapins par des polysaccharides pneumococciques a montré dans certains cas la présence d'anticorps monoclonaux (50).

Le problème reste complexe : la multiplicité des antigènes bactériens paraît démesurée devant la spécificité antigénique très étroite des Ig.

Tableau N° 35

Ig mono-clonales affections	G	M	Total
troubles hématologiques LLC, LA, lymphosarcome, etc.	8	11	26
infections	2	2	12
cancers digestif prostatique	10	8	30
cirrhose par hépatite	3	1	16
syndrome néphrotique	1	2	3

Rapport bioclinique des Ig monoclonales G ou M
avec diminution simultanée des Ig physiologiques

5°) Ig monoclonale et maladies d'étiologie inconnue
ou suspectées auto-immunes

Classiquement, les maladies du collagène sont accompagnées d'une prolifération plasmocytaire réactionnelle et d'une hyperglobulinémie polyclonale (14). Leur association avec des Ig monoclonales peut se présenter (67, 77, 81b, 91, 105). Toutefois leur fréquence ne paraît pas supérieure à celle de la population générale (67, 105).

Un seul de nos malades répond à cette association (obs. 100).

M. GAI..., 70 ans, fut hospitalisé en 1975 pour une fièvre inexpliquée évoluant depuis un mois, avec altération de l'état général. Il était porteur depuis plusieurs années d'une polyarthrite chronique rhumatoïde (PCR) évidente cliniquement et biologiquement séropositive. Une IgGK fut découverte au cours d'un bilan systématique. Les Ig physiologiques restantes étaient conservées. La plasmocytose médullaire était de 10 %. Un mois plus tard, alors qu'aucun diagnostic n'était encore porté, le malade présente

une adiaastolie aiguë avec état de choc nécessitant une ponction péricardique immédiate. Une péricardectomie fut faite quelques jours plus tard. Le malade devait décéder des suites opératoires. L'étude histologique du péricarde montrait un aspect de péricarde fibrineux aspécifique sans aucun signe d'amylose.

Notre surveillance immunologique fut donc brève ; il est probable, comme il a été souvent constaté, que cette Ig monoclonale est apparue plusieurs années après le début de la polyarthrite (105).

L'Ig pourrait provenir d'un clone cellulaire qui se serait échappé par suite de la stimulation permanente du système immunitaire créé par la polyarthrite. Isobe a décrit une activité facteur rhumatoïde de l'Ig monoclonale au cours d'une telle association (45).

6°- Ig monoclonale idiopathique et amylose primaire

Qu'entend-on par amylose ? D'après Isobe et Osserman (46), l'amylose primaire mésenchymateuse ou péricollagène se définit par une distribution particulière au niveau de la langue, du tractus digestif, des muscles lisses striés, de la peau et des nerfs. L'amylose sénile en a les caractères.

Le tissu amyloïde est de nature glycoprotéique ; il est constitué par l'association de fibrilles et d'une substance polysaccharidique. Glenner a découvert l'origine des fibrilles : ce sont des protéines d'origine immunoglobulinique constituées par une fraction de la partie constante et par une séquence de la partie amino-terminale variable d'une chaîne légère (37). La spécificité individuelle de la substance amyloïde est donc expliquée. Cette définition peut être discutée en cas d'amylose secondaire. In vitro, Glenner a obtenu de la substance amyloïde à partir de protéines de Bence Jones par action enzymatique (37).

Ainsi l'association Ig monoclonale et amylose apparaît vraisemblable (19b). Néanmoins, si elle est souvent décrite, sa fréquence reste discutée ; en fait, on confond trop souvent la fréquence des amyloses viscérales

chez les sujets de plus de 70 ans (103b) avec celle de l'association amylose-Ig monoclonale.

Pour notre part, nous l'avons remarqué à deux reprises (obs. 101 et 103). L'Ig monoclonale (IgG λ et IgMK) avait, ainsi que les Ig physiologiques restantes, un taux faible.

Isobe a proposé l'hypothèse suivante : les globulines monoclonales seraient des anticorps dirigés contre un tissu particulier. Leur dégradation sur place donnerait des fragments qui se polymériseraient naturellement entre eux par des liaisons non covalentes. Ils formeraient ainsi les fibrilles amyloïdes (46). L'amylose pourrait donc être conséquence de l'Ig monoclonale, issue d'un clone cellulaire "échappé" par suite d'un dérèglement immunitaire. Des cas d'amylose ont été observés chez des sujets agammaglobulinémiques, de même l'amylose est favorisée en cas de dépression des T lymphocytes (thymectomie - irradiation, etc.). Un dérèglement des cellules thymodépendantes pourrait par leur action sur les B lymphocytes, être à l'origine de l'Ig monoclonale et en expliquerait ainsi la fréquence chez les sujets âgés.

7°- Ig monoclonale et déficit immunitaire congénital

La découverte d'une Ig monoclonale chez l'enfant a déjà été rapportée (17, 26). Notre étude n'en comporte qu'une seule observation (obs. 130).

Laurence VER..., née en 1969, présente depuis le début de sa vie des poussées infectieuses à répétition, le plus souvent rhinopharyngées ou bronchiques. En mai 75, elle fait une méningite à pneumocoques qui guérit sans incident. Une électrophorèse sanguine faite à cette époque montre un petit pic lent des gammaglobulines. L'immunoélectrophorèse sérique simultanée permet d'en affirmer le caractère monoclonal : IgG λ .

Les IgA physiologiques sont discrètement augmentées pour l'âge de l'enfant : 228 mg/100 ml ($\hat{n}$: 83-217 mg/100 ml), et leur mobilité est particulièrement lente par rapport au sérum.

Les IgM physiologiques ne présentent pas d'anomalie, elles sont en quantité normale : 114 mg/100 ml ($\hat{n}$: 55-210 mg/100 ml). L'examen des urines ne montre pas de protéine de Bence-Jones au classique test de thermosolubilité. La protéinurie est inférieure à 0,1 g/l; on retrouve toutefois à l'état de traces des chaînes légères libres K ou λ dans les urines concentrées.

Un an plus tard, l'enfant est de nouveau hospitalisé pour troubles neurologiques avec abattement et état confusionnel. Au cours de son hospitalisation, l'enfant fait une varicelle qui guérit sans complications.

L'analyse électrophorétique du sérum montre toujours un pic γ lent. On constate toutefois à l'immunoélectrophorèse une diminution de la population monoclonale IgG λ (1230 mg/100 ml). Les IgA restent augmentées et sont anormales dans leur mobilité. On note une prédominance d'IgA λ (492 mg/100ml). Enfin les IgM sont diminuées (98 mg/100 ml). Une numération des T lymphocytes par la technique des rosettes avec des globules rouges de mouton montre un chiffre effondré : 25 % (normal = 60-70 %).

Cette enfant présente donc un déficit des T lymphocytes, source d'une mauvaise régulation des B lymphocytes, d'où un trouble plus qualitatif que quantitatif des Ig. Bien que ce trouble n'entre pas dans un cadre nosologique précis, on peut parler d'un déficit thymique partiel.

A noter enfin la découverte toute récente (novembre 76) d'un trouble semblable chez le petit frère de cette enfant. On est bien entendu tenté de parler de déficit cellulaire immunitaire familial.

8°- Ig monoclonale idiopathique et maladies diverses

24 fois, l'Ig monoclonale fut découverte fortuitement au cours de maladies très diverses telles :

maladie de Paget (obs. 105 et 106)

artérite temporale (obs. 107)

troubles cardiovasculaires, troubles psychiques, etc.

On l'a même trouvé à trois reprises chez des gens bien portants. A chaque fois une enquête sérieuse fut entreprise afin de mettre en évidence un myélome latent, une maladie de Waldenström ou un processus malin évoluant à

bas bruit. Elles furent toujours infructueuses.

De nombreux auteurs ont rapporté de telles associations fortuites (17, 63, 90, 105, 56, 108) ; certains les dénommèrent "Miscellaneous disorders" (63, 105).

Aucune explication n'a été retenue.

°
° °

D - E V O L U T I O N

1°- Méthodes

L'étude de l'évolution des malades nous a conduit à de patientes recherches :

44 malades étaient décédés à l'hôpital

6 y étaient régulièrement suivis.

Nous n'avons aucun détail sur le devenir des 80 autres.

L'étude de leurs dossiers nous permettait de connaître leur médecin traitant : 80 lettres furent envoyées, 50 reçurent réponse. Ainsi nous apprîmes le décès de 25 autres malades. Vingt malades, à la demande de leur médecin, acceptaient de venir au laboratoire pour contrôler leur Ig monoclonale par de nouvelles immuno-électrophorèses sanguines et urinaires.

2°- Résultats

a) Globaux

La durée moyenne du temps d'observation est de 15 mois. 30 malades ont été suivis plus de 2 ans. 25 le sont encore régulièrement. Certains l'ont été durant toute la période d'étude.

Le temps d'observation est comparable, quelle que soit la classe de l'Ig monoclonale. Par contre, on note une nette différence selon les diagnostics associés :

- 43 malades décédés dans l'année suivant la découverte de l'Ig monoclonale étaient porteurs d'un cancer ou d'un lymphosarcome.

- D'autre part, les malades atteints de cirrhose ou de troubles lymphoprolifératifs sont suivis en moyenne plus longtemps : 1,5 à 2 ans ; ce chiffre est sans doute lié aux contrôles réguliers de l'hôpital.

Aucun malade n'a développé au cours de son évolution des signes évocateurs de myélome ou de maladie de Waldenström - constatation analogue à celles faites par certains auteurs sur des études portant de 2,5 à 12 ans. (38, 39, 102a).

b) Décès (Tableau 36)

- 69 malades sont décédés : 44 à l'hôpital, 25 à leur domicile. 43 étaient porteurs d'un cancer ou d'une hémopathie maligne, pourcentage analogue à celui donné par Seligmann (18) dans une précédente étude. L'évolution fatale était alors soit liée à la maladie initialement diagnostiquée, soit à une de ses conséquences directes.

Ici encore, on ne note pas de différence quant au nombre de décès selon la classe de l'Ig monoclonale : 46 % de décès pour les IgG contre 56 % pour les IgM, différence non significative.

- Une autopsie a été faite chez 6 malades. Cinq fois, le diagnostic évoqué était confirmé :

cancer du foie sur cirrhose (obs. 66)

cancer du pancréas (obs. 51)

cancer du rein (obs. 60)

infarctus du myocarde (obs. 9)

cirrhose éthylique (obs. 81)

Une fois, elle permettait de trancher entre deux diagnostics proposés :

M. DES..., 58 ans, est hospitalisé pour une décompensation oedémato-ascitique d'une cirrhose éthylique (obs. n° 35). A la radiographie du crâne, on remarque 3 lacunes osseuses. Il n'y a pas de plasmocytose médullaire. L'immuno-électrophorèse sérique montre la présence d'une IgG monoclonale. Le malade décède rapidement. Le diagnostic de myélome est fortement discuté.

L'examen histologique montrait un hépatome sur cirrhose multinodulaire et l'absence de toute infiltration plasmocytaire médullaire.

Ainsi, l'examen histologique des différents organes ne put permettre de prouver l'existence d'un myélome. Ceci est à rapprocher des observations rapportées par Hallen (38), Waldenström (102a) et Zawadzki (105). Mais il convient d'apporter quelques réserves à cette constatation ; en effet, une vérification complète anatomique et histologique ne peut jamais être obtenue et on ne peut donc exclure la possibilité d'un plasmocytome localisé.

- Cependant, le fait est à souligner, l'Ig monoclonale fut peut-être une fois, cause de mort :

M. BEA..., 73 ans, est suivi régulièrement à l'hôpital depuis 1974 pour une suspicion de collagénose (obs. n° 105). Le VS est accélérée : 87 mm à la 1ère heure. Une immuno-électrophorèse sérique montre la présence d'une IgMK monoclonale et le même examen des urines concentrées, la présence de chaînes légères libres K. L'état clinique est stationnaire. Le diagnostic de maladie de Waldenström est rapidement éliminé. Un an et demi après la découverte de l'Ig monoclonale, le malade est hospitalisé pour anurie et déshydratation sévère. Il décède rapidement d'une insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë par précipitation des chaînes légères K dans les tubules suite à la déshydratation, est proposé par les cliniciens, mais non confirmé par vérification anatomique.

Tableau N° 36

DIAGNOSTICS classe Ig monoclonale	troubles lympho- prolifé- ratifs	lympho- sarcomes	cancers	cirrhoses	divers	Totaux
G	5	0	9	4	8	26
M	4	4	13	3	8	32
A	0	1	3	0	3	7
doubles pics	2	0	2	0	0	4
Totaux	11	5	27	7	19	69
%	57,9	50	71	43,8	40,4	

Les malades décédés classés selon
leur maladie et leur Ig
monoclonale

c) Modification du taux de l'Ig monoclonale

51 malades, 26 étant encore en vie, ont été régulièrement suivis. A chaque contrôle, le taux de l'Ig monoclonale, celui des Ig physiologiques restantes et l'examen des urines concentrées ont été étudiés par les immuno-électrophorèses appropriées puis comparés aux résultats précédents.

- 35 fois, le taux de l'Ig monoclonale est resté stable.

Le traitement de la maladie initialement diagnostiquée permettait soit son contrôle (1 LLC, 2 lymphosarcomes, 3 insuffisances respiratoires chroniques), soit sa disparition (infection urinaire, tuberculose pulmonaire, hépatite sur cirrhose, polyadénome rectal) sans jamais modifier le taux de l'Ig monoclonale.

De même, pour un malade porteur d'un cancer prostatique avec métastases osseuses rapidement évolutives contre lesquelles toute thérapeutique s'avérait inefficace, l'Ig monoclonale restait stable.

L'indépendance totale de l'Ig monoclonale par rapport à l'évolution de la maladie - qui en avait permis la découverte - a déjà été notée (17, 63, 85, 105).

- 4 fois, l'Ig monoclonale a augmenté modérément lors des contrôles successifs.

. Une IgG λ est découverte à l'occasion d'une septicémie secondaire à une ostéomyélite chronique chez un malade porteur d'un psoriasis depuis 20 ans (obs. n° 86). Huit mois plus tard, tout syndrome infectieux ayant disparu, le malade est hospitalisé pour une poussée de psoriasis. Un contrôle immuno-électrophorétique montre alors une augmentation de l'IgG λ (55).

. Une décompensation oedémato-ascitique amène à diagnostiquer chez une femme sans aucun antécédent éthylique, une cirrhose méta-ictérique secondaire à une hépatite virale passée inaperçue. Une immuno-électrophorèse faite à cette époque montre une IgMK monoclonale. Un nouveau contrôle est fait au bout de 6 mois, alors que la malade ne présente plus de signe de décompensation : l'IgMK a augmenté (obs. n° 83).

. Une IgG λ est décelée par un bilan systématique effectué pour la recherche étiologique d'un ictère au long cours. Le diagnostic d'hépatite chronique agressive est porté grâce à l'étude histologique par ponction biopsique hépatique. Le malade est traité par corticoïdes pendant deux ans. A l'issue du traitement, un contrôle immuno-électrophorétique montre une augmentation de l'IgG λ alors que la fonction hépatique est nettement améliorée (obs. n° 76).

. Un malade porteur d'une hyperlipidémie présente une IgMK. Aucun signe évoquant une maladie de Waldenström n'est retrouvé. Un bilan, 14 mois plus tard, révèle que l'IgMK est augmentée. La recherche d'une activité antilipoprotéine de l'Ig monoclonale n'a pas été faite (obs. n° 118).

- 4 fois, l'Ig monoclonale est apparue après plusieurs examens immuno-électrophorétiques au sein d'une hyperglobulinémie diffuse.

. M. DUS..., 48 ans, est porteur d'une maladie de Hodgkin depuis 1969 (obs. n° 19). Une polychimiothérapie est aussitôt instituée. Une immuno-électrophorèse sérique faite en 1972 puis vérifiée en 1974 montre une augmentation diffuse des IgG et des IgA sans population d'Ig monoclonale. L'année suivante, par une troisième immuno-électrophorèse, est décelée l'existence d'une double population d'Ig : 1 IgG + 1 IgA. Le malade décède quelques mois plus tard des suites de la maladie de Hodgkin.

. M. LET..., 60 ans, présente une cirrhose hépatique d'origine éthylique évidente en 1969. Une immuno-électrophorèse sérique montre alors une baisse notable du taux des IgM sans Ig anormale. Deux ans après, au cours d'une décompensation oedémato-ascitique, on découvre par une nouvelle immuno-électrophorèse, une IgMK au sein d'une augmentation diffuse des 3 Ig principales. Le malade décède rapidement. (obs. n° 80).

. Mme DUM..., 68 ans, est traitée par Chloraminophène* depuis 1967 pour une LLC (obs. n° 1). Cette chimiothérapie efficace est progressivement diminuée. Cinq ans plus tard, au cours d'une hospitalisation pour altération de l'état général, une immuno-électrophorèse sérique montre une augmentation globale des 3 Ig principales. L'année suivante, on décèle par le même examen une IgGK et par le classique test de thermosolubilité une BJ urinaire K. Un traitement par corticoïdes est instauré mais la malade décède brutalement au décours d'un infarctus.

. Mme ALL..., 75 ans, est hospitalisée pour un "train fébrile" au long cours (obs. n° 81). La recherche de son étiologie conduit à faire un bilan général clinique et paraclinique - entre autres, une ponction biopsique hépatique qui montre l'existence d'une cirrhose portale micronodulaire débutante d'origine éthylique et une immuno-électrophorèse sérique, une augmentation globale des 3 Ig principales. L'état de la malade reste stationnaire durant 6 mois au bout desquels une nouvelle immuno-électrophorèse est effectuée. Une population d'IgMK monoclonale est trouvée. La malade décède quelques jours après cette découverte. Une vérification anatomique montre l'existence d'une cirrhose hépatique de type éthylique, d'un kyste séreux de l'ovaire gauche et de polypes utérins.

- 6 fois, l'Ig monoclonale a modérément diminué au cours d'examens successifs.

. Deux malades, porteurs l'une d'une tumeur mammaire avec métastases hépatiques, l'autre d'une tumeur linguale, sont bien contrôlés par chimiothérapie et cobaltothérapie. L'IgGK associée paraît avoir diminué à deux contrôles successifs (obs. 41 et 40).

. Il s'agit d'autre part d'un homme de 64 ans aux séjours hospitaliers multiples. Au décours d'une décompensation de sa cirrhose éthylique, une IgMK est découverte. Le malade arrête alors toute intoxication et un contrôle immuno-électrophorétique effectué un an plus tard montre une diminution de l'Ig monoclonale (obs. 78).

Plus complexes sont les 2 malades suivants :

. Mme GEO... (70 ans) est hospitalisée à de multiples reprises pour des hématomés profuses secondaires à un angiome gastrique. Une IgAK est trouvée dès la 1ère hospitalisation en 1969. Régulièrement contrôlée, celle-ci a quelque peu diminué en 1974. La malade est opérée début 75 de son angiome. Une nouvelle immuno-électrophorèse n'a pu alors être effectuée, la malade étant soudainement décédée (obs. 128).

. Mme DUC... (77 ans) est suivie depuis plus de 10 ans pour la présence d'une IgMK inexpiquée. Depuis un an, celle-ci semble avoir légèrement diminué. D'autre part, la malade ne présente aucun signe évocateur d'une

maladie de Waldenström latente (obs. 127).

Il reste enfin le cas de l'enfant de 5 ans, dont nous avons précédemment parlé (obs. 130).

- La disparition de l'Ig monoclonale n'a été observée qu'une fois.

M. VER..., 79 ans, est hospitalisé en 1971 pour une pneumopathie grippale (obs. 84). Un bilan immunologique est effectué devant l'existence de quelques adénopathies cervicales. L'électrophorèse sérique montre un pic γ et l'immuno-électrophorèse une population d'IgGK monoclonale avec conservation des Ig physiologiques restantes. Aucun signe clinique ou paraclinique n'évoque un myélome latent. Six mois plus tard, alors qu'il n'y a plus aucun foyer infectieux, le pic électrophorétique γ a nettement diminué. Au bout d'un an, il a totalement disparu et l'immuno-électrophorèse sérique confirme l'absence de toute Ig monoclonale. Une nouvelle vérification est faite durant 1973, année au cours de laquelle M. VER... est décédé.

De telles observations ont été rapportées (17, 18, 19a, 23, 25, 38, 39, 53, 63, 67, 101, 105). La plupart ont été appréciées par l'étude électrophorétique et immuno-électrophorétique. Parfois, la disparition de l'Ig monoclonale a été prouvée par la perte de la réactivité des γ globulines du malade avec des anticorps de lapin, spécifiques des déterminants antigéniques individuels de l'Ig monoclonale-sérum anti-idiotype (25).

d) Remarque

La découverte d'une Ig monoclonale peut précéder l'expression clinique patente de la maladie "associée". Ainsi à 4 reprises, une Ig monoclonale (respectivement 1 IgGK, 1 IgG λ et 2 IgMK) a été trouvée au cours d'un bilan systématique effectué chez des malades pour lesquels aucun diagnostic précis n'était retenu. Au cours de l'année suivante, ces malades sont à nouveau hospitalisés et leur maladie paraît alors évidente : un cancer péritonéal, un cancer du rein, un cancer du pancréas et un cancer de l'antre gastrique (obs. 53, 43, 51, 50).

D I S C U S S I O N

CONSIDERATIONS THEORIQUES

Peut-on expliquer l'augmentation de la fréquence des Ig monoclonales idiopathiques découvertes chaque année ?

Le nombre d'Ig monoclonales découvertes dans le laboratoire durant 7 ans est de 383. Cent trente soit 34 % ont été considérées comme des Ig monoclonales idiopathiques. Trois remarques peuvent être faites :

- les sérums étudiés dans le laboratoire proviennent de malades hospitalisés. La fréquence des Ig monoclonales comparée à des études portant sur le même recrutement n'est pas significativement différente.

- l'augmentation régulière du nombre d'Ig monoclonales au cours de cette étude est due à l'augmentation du nombre de demandes d'immuno-électrophorèses : ce chiffre a doublé de 1972 à 1975. Très souvent, en effet, cet examen est demandé systématiquement par les cliniciens avant même d'avoir reçu l'électrophorèse sérique.

- la fréquence particulière dans notre étude des IgM monoclonales idiopathiques nous a beaucoup frappé et a été précédemment discutée. Nous croyons en l'exactitude de cette constatation. Nous pouvons aussi l'expliquer par la pratique courante de l'immuno-électrophorèse dans notre laboratoire sans qu'il y ait nécessairement un pic à l'électrophorèse faite auparavant. Ainsi de nombreuses fois, une IgM minime a pu être découverte alors que rien ne pouvait la prévoir à l'étude électrophorétique. Il serait donc particulièrement intéressant de comparer nos chiffres à ceux obtenus par d'autres laboratoires hospitaliers d'Immunologie qui feraient comme nous toujours électrophorèse et immuno-électrophorèse sérique et urinaire.

Ainsi que nous l'avons noté dans l'étude physiopathologique, les Ig monoclonales étudiées ont pratiquement toujours été découvertes au cours d'une maladie. Mais y a-t-il pour autant relation de cause à effet ?

Elle paraît quelquefois évidente. Ainsi en ce qui concerne les LLC, les lympho ou réticulosarcomes, on sait qu'il s'agit d'une prolifération clonale le plus souvent de B lymphocytes dont le stade de maturation variable peut expliquer, plus il est avancé dans la lignée, la sécrétion d'Ig monoclonale dosable dans le sérum.

Souvent, elle est beaucoup plus discutable. Si l'on admet qu'une stimulation permanente du système immunitaire - cellules cancéreuses, infection chronique, troubles métaboliques, etc. - induit classiquement une augmentation polyclonale, diffuse et réactionnelle des γ globulines et qu'au cours de cette phase, un clone pour une raison encore inconnue, semble échapper à la régulation des B lymphocytes et de leur descendance, éventuellement par le contrôle des T lymphocytes "helpers" ou "suppresseurs", comment peut-on expliquer que l'arrêt de cette stimulation (par exemple : l'exérèse chirurgicale du cancer) ne soit pas suivi de la disparition de l'Ig monoclonale ? L'association "Ig monoclonale et maladie" serait alors coïncidence à moins que l'autonomie du clone cellulaire "échappé" ne soit devenue totale.

Parfois, cette association reste hypothétique. Ainsi en cas d'infection virale, l'hypothèse d'un dérèglement de lymphocytes B par l'intégration du génome viral dans leur noyau a été proposée.

Il nous apparaît donc que cette relation de cause à effet reste souvent obscure. Son étude aurait été facilitée si des modèles d'animaux développaient comme pour le myélome des Ig monoclonales idiopathiques.

Comment peut-on expliquer une synthèse d'Ig monoclonale sans infiltration plasmocytaire médullaire ?

En effet, Hobbs estime qu'une Ig monoclonale ne peut être mise en évidence dans le sérum que pour des concentrations supérieures à 0,2 g/100 ml. Ceci correspond à 43 g de tumeur plasmocytaire, soit 9×10^9 cellules. Un kilo de cellules myélomateuses correspond à $4,6 \times 10^{11}$ cellules, soit 33 % de plasmocytose médullaire (39).

Or 87,2 % de nos malades ont une plasmocytose inférieure à 5 %. Beaucoup ont même une plasmocytose médullaire normale mais une production

lympho-plasmocytaire localisée peut justifier l'existence d'une Ig monoclonale idiopathique. De nombreux auteurs l'ont cherché près des foyers infectieux ou tumoraux, dans les ganglions qui les drainent... Ainsi peut-on citer entre autres la recherche de lymphocytes ou plasmocytes dans les tissus voisins de cancers rectosigmoïdiens par l'immunofluorescence (12) ou la recherche d'immunocytes intrahépatiques au cours d'hépatopathies (36).

Existe-t-il un terrain prédisposé ?

Citons quelques faits :

- la moyenne d'âge de nos 130 malades est élevée : 69,6 ans.
- l'incidence des Ig monoclonales idiopathiques augmente avec l'âge : 0,4 % avant 60 ans, 2 % au-delà de 70 ans, 5 % après 80 ans (3b).
- la recherche d'anticorps antinucléaires ou antithyroïdiens chez des personnes âgées s'avère souvent positive à un taux modéré, hors de toute affection lupique ou thyroïdienne. Mais l'augmentation des B lymphocytes signalée chez le vieillard est inefficace car la réponse humorale contre des antigènes extrinsèques est faible : la meilleure preuve est la fréquence des infections au 3ème âge.

Ainsi, une relation entre l'âge et le système immunitaire paraît évidente. Chez l'Homme, l'involution thymique est un phénomène lié à l'âge (6). Ce déficit thymique entraînerait une dé-répression de certains clones "interdits" par action sur les gènes régulateurs (11). Ce dérèglement pourrait expliquer la sécrétion d'une Ig monoclonale idiopathique. On peut en rapprocher les expériences de Rivat et Ropartz (81a) où des cellules lymphoïdes en culture expriment de nouveaux allotypes. D'autres auteurs pensent que le déficit thymique provoquerait des mutations somatiques des gènes de structure de telle sorte que les cellules seraient reconnues comme "not-self" entraînant des réactions auto-immunitaires (102b).

Ainsi peut s'expliquer l'augmentation du nombre des cancers et des maladies auto-immunes à cet âge avancé de la vie.

En résumé, au 3ème âge, la fréquence des IgM monoclonales idiopathiques paraît bien en rapport avec une baisse générale de l'immunité. A l'opposé, dans l'enfance où cette constatation est très exceptionnelle, elle est pratiquement toujours en rapport avec un déficit immunitaire congénital (26). Dans le cas rapporté précédemment, il semble bien s'agir d'un déficit thymique partiel, avec retentissement sur la lignée B lymphocytaire et apparition d'IgG monoclonale chez l'enfant et son petit frère (6).

Les habitudes de vie sont-elles favorisantes ?

L'éthylisme bien connu de nos régions est source d'importants troubles métaboliques et sa chronicité pourrait provoquer à la longue un dérèglement du système immunitaire. Une preuve absolue de cette hypothèse serait apportée par l'étude comparative de la fréquence des Ig monoclonales idiopathiques décelées en Anjou avec celle d'une région connue pour l'absence d'imprégnation alcoolique, par une enquête systématique dans toute la population. Cette étude prospective commence à être entreprise à Brest (104).

Au-delà des facteurs d'environnement, existe-t-il une prédisposition génétique ?

A la classique question : "Docteur, est-ce héréditaire ?", que pouvons-nous répondre ?

Si une prédisposition génétique a été montrée dans les myélomes et surtout dans les maladies de Waldenström (87, 95a), seuls des cas exceptionnels d'Ig monoclonale idiopathique ont été décrits dans une même famille (3a, 26). Pour notre part, cette étude se limite à la constatation de deux déficits immunitaires infantiles dans la même famille où une enquête génétique est en cours (Clinique Médicale Infantile, Professeur Delaitre, Angers C.H.R.).

Si les faits expérimentaux de Potter - développement de tumeurs myélomateuses induites chez la souris B alb/c (74) - l'observation d'hypergammaglobulinémie chez le vison aléoutien, etc., sont fortement évocateurs d'une prédisposition génétique, il est à remarquer que les observations

d'anomalies caryotypiques chez les malades porteurs d'Ig monoclonale idiopathique sont rares (95a). Audebert (2) a même considéré comme élément déterminant du diagnostic d'Ig monoclonale idiopathique un caryotype normal.

Faute de pouvoir affirmer ou infirmer une prédisposition génétique, on peut sans aucun doute rassurer les malades sur le risque que court leur descendance ou tout au moins les rassurer dans l'immense majorité des cas sur la signification pronostique d'une telle découverte.

CONSEILS PRATIQUES

Notre étude par la durée du temps d'observation et par le nombre de malades retenus, permet de proposer quelques conseils pratiques à tout praticien quant à la conduite à tenir devant la découverte d'une Ig monoclonale.

En premier lieu, bien explorer le désordre immunitaire. L'étude sérique consistera en une électrophorèse et en des immuno-électrophorèses avec un antisérum humain total et des antisérums plus spécifiques, appropriés à l'Ig monoclonale. Elle comportera toujours le dosage quantitatif de l'Ig monoclonale et des Ig physiologiques restantes.

L'étude des urines de 24 heures permettra la recherche d'une protéinurie, et par le classique test de thermosolubilité une protéine de Bence-Jones. Les urines concentrées seront étudiées à l'immuno-électrophorèse. On ne soulignera jamais assez combien il est fondamental de recueillir toutes les urines de 24 heures, non seulement afin d'apprécier une éventuelle souffrance rénale mais aussi afin de préciser le type d'une IgM monoclonale. En effet, la découverte à l'immuno-électrophorèse de chaînes légères urinaires en excès d'un seul type K ou λ peut éviter un fractionnement plus complexe et onéreux par chromatographie pour isoler et typer la macroglobuline.

Éliminer ensuite un processus malin lymphoprolifératif par les examens traditionnels radiologiques et médullaires.

En aucun cas une radiographie du crâne n'est suffisante. Néanmoins, si un bilan radiologique ne peut pour raison économique porter sur le squelette en entier, une radiographie du crâne, du bassin, des côtes et du rachis pourra apporter des résultats satisfaisants.

La ponction médullaire a souvent bien mauvaise réputation : devant un patient particulièrement réticent, le praticien en recule fréquemment l'indication. C'est une grave erreur. La ponction médullaire doit toujours être faite car son importance est primordiale pour le diagnostic. En effet, la bénignité apparente d'une Ig monoclonale doit toujours être confirmée par cet examen. Inversement, devant des signes fortement évocateurs d'une prolifération maligne, un myélogramme normal doit être discuté : on ne saurait que proposer alors une biopsie médullaire.

A l'issue de ces examens, différentes conclusions doivent être portées :

- Soit d'emblée le diagnostic de myélome, de LLC, de lympho ou réticulosarcomes, de maladie de Waldenström est affirmé devant des signes évidents cliniques, cytologiques, radiologiques, immunochimiques tels un gros pic électrophorétique, un effondrement du taux des Ig physiologiques restantes, la présence d'une protéine de Bence-Jones urinaire.

Le traitement du trouble lymphoprolifératif s'impose. Une surveillance immunochimique régulière permettra d'apprécier l'importance du déficit immunitaire secondaire et par exemple pourra justifier un traitement par γ globulines.

- Soit une des maladies classiquement révélatrices de l'Ig monoclonale - cancer, infection, maladie auto-immune, etc. - est reconnue. Le traitement approprié doit aussitôt être entrepris. A son issue, il est primordial de refaire un bilan immunochimique complet afin d'apprécier une éventuelle modification du taux de l'Ig monoclonale. Cette constatation serait alors la preuve irréfutable d'une relation de cause à effet entre l'Ig

monoclonale et la maladie révélatrice. Mais quel qu'en soit le résultat, ce contrôle devra être fait régulièrement 2 fois par an.

- Soit enfin, aucun diagnostic n'est retenu. L'Ig monoclonale reste totalement inexpliquée, "idiopathique". Une surveillance régulière complète immunochimique est primordiale. Elle permet d'apprécier toute modification du taux de l'Ig monoclonale et des Ig physiologiques restantes, et de juger d'un éventuel retentissement rénal. Souvent, en effet, l'augmentation brutale d'une Ig monoclonale est signe avant-coureur d'un processus lymphoprolifératif sous-jacent. La transformation d'un plasmocytome solitaire longtemps caractérisé uniquement par un petit pic électrophorétique isolé sans infiltration plasmocytaire médullaire et sans répercussion rénale, en un myélome patent en est la meilleure preuve.

Ainsi toute variation du taux de l'Ig monoclonale devra être suivie d'une nouvelle étude médullaire et radiologique. Seule la stabilité de l'Ig monoclonale à des contrôles immunochimiques réguliers permet d'accréditer sa bénignité. Le praticien doit donc insister auprès de son patient sur l'importance de ce contrôle régulier.

Doit-on dire la vérité au malade ? Dans l'affirmative, ce serait reconnaître nos limites et cette preuve d'humilité peut être source d'une grande confiance du malade envers son médecin, condition primordiale à toute surveillance régulière. Mais le médecin reste juge : un patient ne supporte pas toujours l'inquiétude possible créée par une maladie encore mal expliquée.

CONCLUSION GÉNÉRALE

A partir de 130 observations, nous avons pu montrer l'existence d'Ig monoclonales en dehors du myélome et de la maladie de Waldenström. Différents critères biologiques semblent les caractériser mais chacun d'eux, pris séparément, ne peut suffire à les définir. Enfin, il existe des formes litigieuses, seule l'étude de leur évolution permet de les différencier.

Si la physiopathologie paraît claire pour les syndromes lympho-prolifératifs, par contre seules des hypothèses logiques peuvent expliquer l'association Ig et autres maladies. L'âge apparaît sans aucun doute comme facteur favorisant.

Certes, notre étude comporte des limites. Une mesure quantitative systématique du taux de chaque Ig monoclonale aurait permis une étude comparative objective et une étude familiale systématique de chaque malade aurait pu prouver ou exclure une prédisposition génétique.

Cependant, elle a montré l'importance d'une relation bio-clinique suivie. Celle-ci, en effet, permet aux biologistes d'orienter leurs recherches en fonction de l'étiologie suspectée et aux cliniciens de tirer parti au mieux des résultats immuno-chimiques. Un diagnostic rapide peut être porté et une surveillance régulière intervenir dans l'intérêt majeur du malade.

Sans aucun doute, devant tant d'inconnues, la tâche de "l'homme-médecin" est indispensable. Mais elle ne peut suffire. Il restera au "médecin-homme" à faire accepter au malade sa maladie aux nombreuses incertitudes, parfois sources d'angoisse. Paul Valéry allait jusqu'à écrire : "La maladie n'est rien, tout dépend de l'hospitalité que vous lui donnez et de l'écho qu'elle trouve en vous".

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEXANIAN R.
Monoclonal gammopathy in lymphoma
Arch. Intern. Med., 1975, 135, 62-66
- 2 - AUDEBERT A.
Les paraprotéines monoclonales en dehors des maladies de Kahler
et de Waldenström. A propos de 37 observations
Thèse Med. Paris, 1974
- 3a - AXELSSON U., HALLEN J.
Familial occurrence of pathological serum-proteins of different
γ-globulin groups
Lancet, 1965, 11, 369-370
- 3b - AXELSSON U., BACHMANN R., HALLEN J.
Frequency of pathological proteins (M-component) in 6995 sera
from an adult population
Acta Med. Scand., 1966, 179, 235-247
- 4 - AXELSSON U., HALLEN J.
A population study on monoclonal gammopathy
Acta Med. Scand., 1972, 191, 111-113
- 5 - AZAR H.A.
Diffuse (non myelomatous) plasmocytoses with dysproteinemia
Am. J. Clin. Pathol., 1968, 50, 302-312
- 6 - BACH J.F.
Le thymus, organe clé de l'immunité
Nouv. Press. Med., 1974, 3, 571-574
- 7 - BEAUMONT J.L., ANTONUCCI M., LAGRUE G., GUEDON J., DEROL R.
Nephrotic syndrome, monoclonal gammopathy and auto-immune
hyperlipidaemia
Clin. Exp. Immunol., 1974, 18, 225-236
- 8 - BILSKI-PASQUIER G., ZITOUN R., HOMBERG J.C.
Paraprotéinémies IgG et IgA non myélomateuses
Sem. Hop. Paris, 1968, 44, 145-161
- 9 - BLASI A., OLIVIERI D., RABINOVICI A.
Dysprotéinémies au cours de diverses affections pulmonaires et
bronchiques chroniques
Poumon et Coeur, 1967, 23, 805-826
- 10 - BRUN J., BIOT N., PERRIN-FAYOLLE M., KOFMAN J.
Les dysglobulinémies d'origine encore indéterminée en pathologie
respiratoire
Poumon et Coeur, 1969, 25, 521-526

- 11 - BURNETT F.M.
An immunological approach to ageing
Lancet, 1970, 2, 358-360
- 12 - BURTIN P., BUFFE D.
L'origine cellulaire des Immunoglobulines humaines
Progrès en Hématologie. Flammarion, Paris, 1967
- 13 - CARBONE P., KELLERKOUSE L.E., GEHAN E.A.
Plasmocytic myeloma : a study of the relationship of survival
to various clinical manifestations and anormalous protein type
in 112 patients
Am. J. Med., 1967, 42, 937-948
- 14 - CASSIDY J.T., PETTY R.E., SULLIVAN D.B.
Abnormalities in the distribution of serum immunoglobulin concen-
trations in Juvenile Rhumatoid Arthritis
J. Clin. Invest., 1973, 52, 1931-1936
- 15 - CHALOPIN J.M., EKLADIOS C., ROUILLARD J.P., BONNET M.C., BETUEL H.,
CREYSEL R.
Anticorps lymphocytotoxiques et gammopathies monoclonales
Nouv. Press. Med., 1975, 4, 1294-1295
- 16 - CHUNG D.M.
Frequency of "M-type" globulinemia among a tuberculosis hospital
population
Chest, 1971, 60, 537-539
- 17 - CLAUVEL J.P.
Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline patholo-
gique Ig G ou Ig A en l'absence de maladie de Kahler
Thèse Med. Paris, 1968
- 18 - CLAUVEL J.P., DANON F., SELIGMANN M.
Immunoglobulines monoclonales décelées en l'absence de myélome
ou de macroglobulinémie de Waldenström.
Evolution dans 54 observations
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1971, 11, 667-688
- 19a - CLUBB J.S., POSEN S., NEALE F.C.
Disappearance of a serum paraprotein after parathyroidectomy
Arch. Int. Med., 1966, 114, 616-620
- 19b - COHEN A.S., CATHCART E.S.
Amyloidosis and Immunoglobuline
Adv. Int. Med., 1974, 19, 41-55
- 20 - CREYSEL R., CORDIER J.F.
Diagnostic biochimique et valeur sémiologique des immunoglobulines
monoclonales sériques et urinaires. Diagnostic biochimique et
immunochimique
C.M.L., 1974, 50, 2339-2413

- 21 - CREYSSEL R., CORDIER J.F.
Diagnostic biologique et valeur sémiologique des immunoglobulines monoclonales sériques et urinaires. Valeur diagnostique
C.M.L., 1974, 50, 2475-2482
- 22 - CREYSSEL R., GIBAUD A., CORDIER J.F., BOISSEL J.P.
The frequency distribution of heavy chain classes and light chain types of 1,000 monoclonal immunoglobulins
Biomedicine, 1975, 22, 41-48
- 23 - DALLOZ J.C., CASTAING N., NEZELOF C., SELIGMANN M.
Paraprotéinémie transitoire de type gamma. Observation chez un nourrisson atteint du syndrome d'Aldrich
Presse Med., 1965, 73, 1541-1546
- 24 - DANON F., CLAUVEL J.P., SELIGMANN M.
Les paraprotéines de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1967, 12, 681-701
- 25 - DANON F., SELIGMANN M.
Transient human monoclonal immunoglobulins
Scand. J. Immunol., 1972, 1, 323-328
- 26 - DANON F., SELIGMANN M.
Serum monoclonal immunoglobulins in childhood
Arch. Dis. Child., 1973, 48, 207-211
- 27 - DEVILLE-CHABROLLE A., COLAS-BELCOUR J.F.
Dépistage des paraprotéines
Rev. Gêront., 1971, 6, 35-38
- 28 - DRIVSHOLM A.
Myelomatosis. A clinical and biochemical study of 105 cases
Acta Med. Scand., 1964, 176, 509-523
- 29 - DUGUE M., ROUSSELET F., KAHN M.F., GIRARD M.L.
Etudes biologiques sur 559 cas de paraprotéinémies
Clin. Chim. Acta, 1971, 33, 75-86
- 30 - ENCLE R.L., WALLIS L.A.
Immunoglobulinopathies : immunoglobulins, immune deficiency syndromes, multiple myeloma and related disorders
Springfield, III, Charles C. Thomas Publisher, 1969
- 31 - FAHEY J.L.
Present status of immunoglobulin research
Arch. Int. Med., 1975, 135, 28-31
- 32 - FINE J.M.
Study of the frequency of kappa and lambda light chains in 347 sera containing a monoclonal IgG, IgA, IgD, or Bence-Jones protein
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1970, 15, 199-202

- 33 - FINE J.M., LAMBIN P., LEROUX P.
Frequency of monoclonal gammopathy (M-component) in 13.400 sera
from blood donors
Vox Sang., 1972, 23, 336-343
- 34 - FINE J.M., LAMBIN P.
Les gammopathies monoclonales
Rev. Med. Tours, 1975, 9, 1253-1276
- 35 - FINE J.M., LAMBIN P.
Distribution of heavy chain classes and light chain types in
757 cases of monoclonal gammopathies
Biomedicine, 1975, 23, 323-327
- 36 - GARDAIS J., HUREZ D.
Essai de corrélation entre le nombre des immunocytes intra-hépa-
tiques et les taux d'immunoglobulines au cours de diverses hépato-
pathies
Path. Biol., 1975, 23, 683-689
- 37 - GLENNER G.G., WILLIAMS D., ISERSDY C.
Amyloidosis. Its nature and pathogenesis
Semin. Hemat., 1973, 10, 65-86
- 38 - HALLEN J.
Discrete gammaglobulin (M-component) in serum. Clinical study
of 150 subjects without myelomatosis
Acta Med. Scand., 1966, 179, 8-127
- 39 - HOBBS J.R.
Paraproteins, benign or malignant ?
Br. Med. J., 1967, 3, 669-704
- 40 - HOBBS J.R.
Serum proteins in liver disease
Proc. R. Soc. Med., 1967, 60, 1250-1254
- 41 - HUREZ D., MESHAKA G., MIHAESCO C., SELIGMANN M.
The inhibition by normal IgG globulins of individual specific
antibodies to IgG myeloma globulins
J. Immunol., 1968, 100, 69-73
- 42 - HUREZ D., FLANDRIN G., PREUD'HOMME J.L., SELIGMANN M.
Unreleased intracellular monoclonal macroglobulin in chronic
lymphocytic leukaemia
Clin. Exp. Immunol., 1972, 10, 223-234
- 43 - HUREZ D.
Immunoglobulines monoclonales étudiées au laboratoire d'Immunolo-
gie du C.H.R. d'Angers
Rev. Med. Tours, 1975, 9, 1288-1295

- 44 - HUREZ D.
Les Immunoglobulines M monoclonales
Communication personnelle. Journée Immunol. Rennes, 1975
- 45 - ISOBE T., OSSERMAN E.
Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias :
a study of 806 cases
Annals N.Y. Acad. Scien., 1971, 190, 507-517
- 46 - ISOBE T., OSSERMAN E.
Patterns of amyloidosis and their association with plasma-cell
dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins
N. Engl. J. Med., 1974, 290, 473-477
- 47 - JURET J.Y.
Etude épidémiologique du myélome multiple en Maine-et-Loire de
1967 à 1974
Thèse Med. Angers, 1975
- 48 - KIM H., HELLER P., RAPPAPORT H.
Monoclonal gammopathies associated with lymphoproliferative
disorders : a morphologic study
Amer. J. Clin. Path., 1973, 59, 282-294
- 49 - KORST D.R., ARBOR A., CLIFFORT G.C., FOWLER W.M., LOUIS J., WILL J.,
WILSON H.E.
Multiple myeloma. General aspects of diagnosis, course and sur-
vival
J.A.M.A., 1964, 188, 741-755
- 50 - KRAUSE R.M.
The search for antibodies with molecular uniformity
Advan. Immunol., 1970, 12, 1-56
- 51 - KYLE R.A., BIERGER R.C., GLEICH C.J.
Diagnosis of syndromes associated with hyperglobulinemia
Med. Clin. Nor. Amer., 1970, 54, 917-938
- 52 - KYLE R.A., FINKELSTEIN S., ELVESACH L.R., KURLAND L.T.
Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with
a cluster of multiple myeloma
Blood, 1972, 40, 719-724
- 53 - LAGRUE G., INTRATOR L., HIRBEC G., GOUYGOU C., ZHAPOVA F.
Proteinurie et gammopathie monoclonale transitoire
Nouv. Press. Med., 1974, 3, 1221-1222
- 54 - LAROCHE Cl., NENNA A., SELIGMANN M., RICHOT G., COQUET R., BIGNON J.
Dysprotéïnémie pseudo-myélomateuse au cours de pyonéphroses
Presse Med., 1964, 72, 2833-2837

- 55 - LERGIER J., GOWANS J.
Monoclonal IgM immunoglobulinemia in psoriatic arthritis
J.A.M.A., 1975, 231, 171-173
- 56 - LIANG G., SIMKIN P., MANNIK M.
Immunoglobulins in temporal arteries. An immunofluorescent study
Annals Int. Med., 1974, 81, 19-24
- 57 - LINDSTROM F.D., HARDY W.R., EBERLE B.J., WILLIAMS R.C.
Multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy : differentiation by immunofluorescence of lymphocytes
Ann. Int. Med., 1973, 78, 837-844
- 58 - LINDSTROM F.D., WILLIAMS R.C.
Serum anti-immunoglobulins in multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy
Clin. Immuno. Immunopath., 1975, 3, 503-513
- 59 - MAC KENZIE M.R., FUDENBERG H.H.
Macroglobulinemia : an analysis for forty patients
Blood, 1972, 39, 874-889
- 60 - MANCINI G., VAERMAN J.P., CARBONARO A.O., HEREMANS J.F.
A single radial diffusion method for the immunological quantitation of protein
In : Prot. Biol. Fluids, 11th Colloque, Bruges, 1964, 370-373
- 61 - MARCHAL G., ADIDA J., FINE J.M.
Dysglobulinémies au cours des leucoses
Nouv. Rev. Fr. Hemat., 1964, 4, 365-374
- 62 - MEIJERS K.A., DE LEEUW E., VOORMOLEN-KALOVA M.
The multiple occurrence of myeloma and asymptomatic paraproteinaemia within one family
Clin. Exp. Immunol., 1972, 12, 185-193
- 63 - MICHAUX J.L., HEREMANS J.F.
Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia
Am. J. Med., 1969, 46, 562-579
- 64 - MOTICKE E.T.
The non-specific stimulation of immunoglobulin secretion following specific stimulation of the immune system
Immunology, 1974, 27, 401-412
- 65 - NERENBERG S.T., MALLIN J.
Characterization of monoclonal gammopathies, a new approach
J. Lab. Clin. Med., 1975, 86, 266-273
- 66 - NORDENSON N.G.
Myelomatosis : a clinical review of 310 cases
Acta Med. Scand., 1966, 179, 178-186

- 67 - OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K.
Considerations regarding the pathogenesis of the plasmocytic dyscrasias
Series Haemat., 1965, 4, 28-49
- 68 - PALUTKE M., Mc DONALD J.
Monoclonal gammopathies associated with malignant lymphomas
A.J.C.P., 1973, 59, 157-165
- 69 - PARIS J., GERARD A., PARIS J.C., FILOCHE B.
Les cirrhoses dysglobulinémiques
Lille Med., 1969, 14, 974-978
- 70 - PASQUIER J., ROUSSET H.
Les dysglobulinémies des sujets âgés
Lyon Med., 1975, 233, 397-409
- 71 - PELTIER A.P.
Immunoglobulines et dysglobulinémies. Introduction et données générales
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Art., 1974, 41, 557-571
- 72 - PERROT H., THIOVOLET J.
Les paraprotéïnémies non myélomateuses
Lyon Med., 1969, 222, 917-931
- 73 - PERRY M., KYLE R.
The clinical significance of Bence-Jones proteinuria
Mayo Clinic Proc., 1975, 50, 234-238
- 74 - POTTER M.
The development history of the neoplastic plasma cell in mice : a brief review of recent developments
Semin. Hemat., 1973, 10, 19-32
- 75 - PRIETO VALTUENA J., GONZALEZ GUILABERT M.I., POZO PEREZ M.A.,
POZO CRESPO F., VELASCO ALONSO R.
Autoimmunity, immunoglobulins and T lymphocyte population in old age
Biomedicine, 1973, 19, 301-303
- 76 - PULIDO E.
Aspetti elettroforetici, ad immunoelettroforetici delle paraproteinemie non mielomatose
Minerva Med., 1969, 60, 4464-4478
- 77 - RANFAING J., BANGET M.L., LEDOUX A., COUETDIE G., CLEMENT B.
Association d'une sarcoïdose, d'une spondylarthrite ankylosante et d'une immunoglobuline monoclonale
Nouv. Press. Med., 1976, 5, 1006 (lettre)

- 78 - REMACLE J.P., CHAMLIAN A., MONGES H.
Dosage des immunoglobulines sériques dans diverses affections
hépatiques chroniques et dans la cholestase extra-hépatique
Path. Biol., 1974, 22, 297-303
- 79 - RITZMANN S.E., LEWIN W.C.
Polyclonal gammopathies
Lab. Synopsis, 1967, 2, 9-50
- 80 - RITZMANN S., LAUKAS D., SAKAI H., DANIELS J., LEVIN W.
Idiopathic (asymptomatic) monoclonal gammopathies
Arch. Int. Med., 1975, 135, 95-106
- 81a - RIVAT L., GILBERT D., ROPARTZ C.
The in-vitro synthesis of sub-classes of human γ G as demonstrated
by a study on allotype. The gene of the Gm system are they
structural genes ?
Immunology, 1970, 19, 959-965
- 81b - ROQUES C.F., AMIGUES H., FOURNIE A., RUFFIE R., ABBAL M.
Polyarthrite rhumatoïde d'évolution maligne avec syndrome de
Sjögren, immunoglobuline monoclonale et glomérulite
Nouv. Press. Med., 1976, 5, 215 (lettre)
- 82 - ROSER H.
Bemerkungen zum Nachweis von Paraproteinen und ihrer klinischen
Bedeutung
Dtsch. Med. Wschr., 1968, 93, 1324-1326
- 83 - RYWLIN A., CIVANTOS F., ORTEGA R., DOMINGUEZ C.
Bone marrow histology in monoclonal macroglobulinemia
Amer. J. Clin. Pathol., 1975, 63, 769-778
- 84 - SCHEIDEGGER J.J.
Une microméthode de l'immunoélectrophorèse
Int. Arch. Allergy, 1955, 7, 103-110
- 85 - SELIGMANN M.
Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de
la maladie de Kahler
Presse Med., 1967, 75, 1631-1632
- 86 - SELIGMANN M., FOURCADE A., DANON F., BASCH A.
Types K et λ des chaînes légères des macroglobulines (IgM)
pathologiques humaines
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1967, 12, 998-1002
- 87 - SELIGMANN M., DANON F., MIHAESCO C., FUDENBERG H.H.
Immunoglobulin abnormalities in families of patients with
Waldenström's macroglobulinemia
Am. J. Med., 1967, 43, 66-83

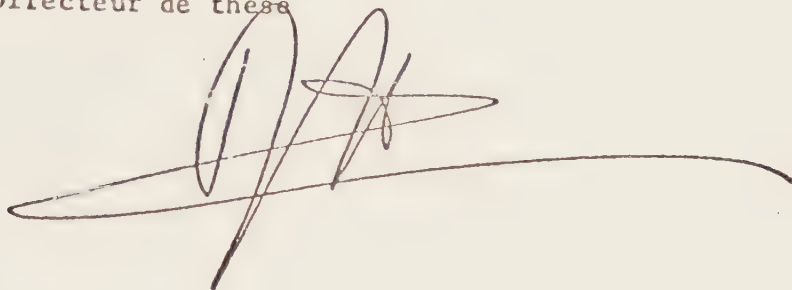
- 88 - SELIGMANN M., BASCH A.
The clinical significance of pathological immunoglobulins
In : Plenary Session Papers, XIIth Congr. Int. Soc. Haematol.,
New York, 1968, 21-31
- 89a - SELIGMANN M., BROUET J.C.
Antibody activity of human myeloma globulins
Sem. Hemat., 1973, 10, 163-174
- 89b - SELIGMANN M.
Données récentes sur les immunoglobulines monoclonales
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1970, 10, 329-334
- 90 - SELIGMANN M., DANON F., CLAUVEL J.P.
Natural history of monoclonal immunoglobulins
Brit. Med. J., 1971, 2, 321-322
- 91 - SERRE H., SANY J., ROSENBERG F., BALDET P.
Dysglobulinémies monoclonales de type IgM avec manifestations
articulaires et néoplasie
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Art., 1974, 41, 579-586
- 92 - SIEGLER D., CITRON K.
Serum and parotid salivary IgA in chronic bronchitis and asthma
Thorax, 1974, 29, 313-316
- 93 - SLAVIN S., ZLOTNICK A., LEVIJ I., ELIAKIM M.
Clinical implications of monoclonal gammopathy in chronic liver
disease
Amer. J. Digest. Dis., 1974, 19, 223-234
- 94 - SOBEL A.T., ANTONUCCI M., INTRATOR L., BERNARD D., BEAUMONT J.L.,
LAGRUE G.
Association d'une gammapathie monoclonale, d'une glomérulopathie
chronique et d'une hyperlipidémie auto-immune
Nouv. Press. Med., 1976, 5, 2375-2378
- 95a - SPENGLER G.A., BUTLER R., FISCHER C., RYSSEL H.J., SCHMID E.,
SIEBNER H.
On the question of familial occurrence of paraproteinemia
Helv. Med. Acta, 1966, 33, 208-219
- 95b - SPENGLER G.A., SPENGLER H., DE WECK A.L.
Lymphocytotoxic activities of sera from myeloma and other
paraproteinimic patients
XX Congress "Colloquium on protides of the biological fluids"
Pergamon Press, Edit. Bruges, 1972, 20, 223-229
- 96 - STEIN R., ELLMAN L., BLOCH K.
The clinical correlates of IgM M-components : an analysis of
thirty-four patients
Am. J. Med. Sc., 1975, 269, 209-216

- 97 - STREIFF F., HUMBERT J.C., BERTRAND F., WATELET M., PAYSANT P.
Fréquence des gammopathies monoclonales isolées. Confrontation
bioclinique à propos de 394 cas d'immunoglobulines pathologiques
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1971, 11, 636-642
- 98 - TRIGER D.R., WRIGHT R.
Hyperglobulinemia in liver disease
Lancet, 1973, 1, 1494-1496
- 99 - VESIN P., WENISCH Ch., DE SAINT STEBAN J., VIGUIE R.
Paraprotéïnémie IgM idiopathique ou maladie de Waldenström a
minima ?
Presse Med., 1970, 78, 2185-2188
- 100 - VESIN P., GARDIES A., NAOURI J., PIET R., DE SAINT STEBAN J., VIGUIE R.
Les cirrhoses avec immunoglobulines monoclonales
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1973, 62, 641-648
- 101 - VODOPICK H., CHASKES S., SOLOMON A., STEWART J.
Transient monoclonal gammopathy associated with cytomegalovirus
infection
Blood, 1974, 44, 189-195
- 102a - WALDENSTRÖM J.G.
Monoclonal and polyclonal hypergammaglobulinemia : clinical and
biological signification
Cambridge University Press, 1968
- 102b - WALFORD R.L.
The immunologic theory of aging
Munsksgaard Copenhagen, 1969
- 103a - WILLIAMS R.C., BAILEY R.C., HOWE R.B.
Studies of "benign" serum M-components
Am. J. Med. Sci., 1969, 257, 275-293
- 103b - WRIGHT J.R., CALKINS E., BREEN W.J.
Relation of amyloid to aging
Medicine, 1969, 48, 39-60
- 104 - YOUINOU P.
Epidémiologie des gammopathies monoclonales dans le Finistère
en 1973-1974-1975
Thèse Med., Brest, 1976
- 105 - ZAWADZKI Z.A., EDWARDS G.A.
Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical features of
multiple myeloma and macroglobulinemia
Am. J. Med., 1967, 42, 67-88

- 106 - ZAWADZKI Z.A., EDWARDS G.A.
Dysimmunoglobulinemia associated with hepatobiliary disorders
Am. J. Med., 1970, 48, 196-202
- 107 - ZAWADZKI Z.A., EDWARDS G.A.
Non myelomatous monoclonal immunoglobulinemia
Prog. Immunol., 1972, 1, 105-156
- 108 - ZLOTNICK A., ROSENMAN E.
Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies
Arch. Int. Med., 1975, 135, 40-45.
-

Thèse de M ^{eur} CHEVILLARD ni GARNOT

Vu, le Directeur de thèse



Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine
de Pharmacie d'Angers.



Professeur J.C. RENIER.

Vu, et permis d'imprimer

8/ Le Président de l'Université d'Angers.

